

第10回GISTセミナー & 患者会 2024年3月9日



現在のGIST治療と今後



川崎医科大学附属病院 臨床腫瘍科
山村 真弘 (Yamamura Masahiro)



本日の内容

- 希少がんとは
- GISTの診断
- GISTの外科治療と術前・術後補助療法
- GISTの薬物治療
- 海外のGIST治療と臨床試験
- がんゲノム
- がんの情報サイト

希少がんの定義

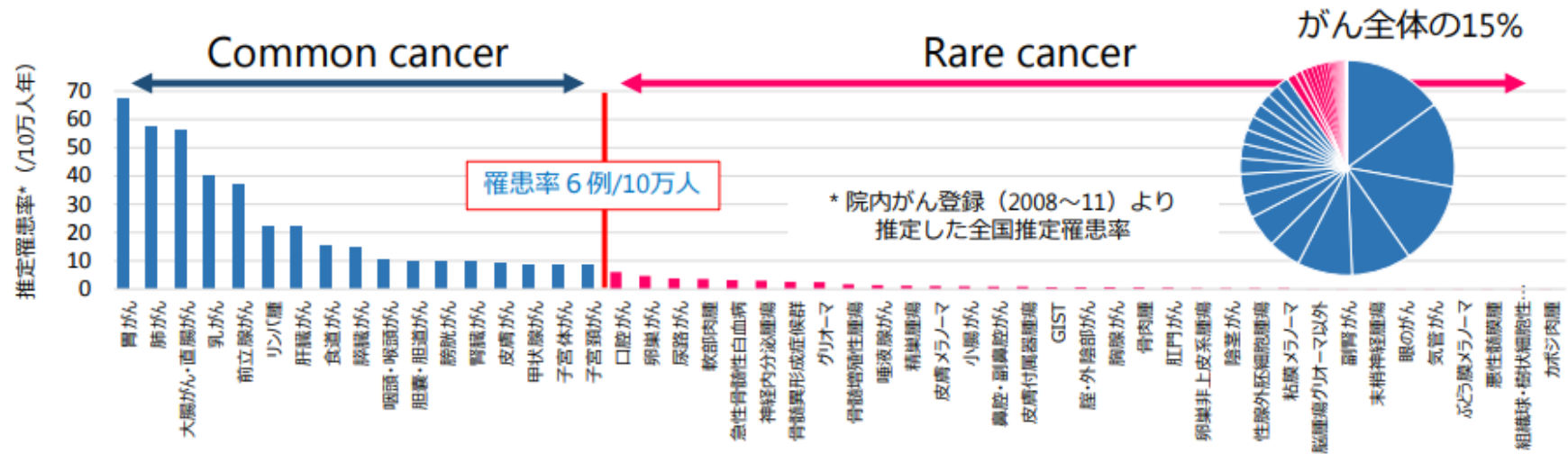
日本の「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会（2015年）」
では

「概ね罹患率（発生率）人口10万人当たり6例未満」

「数が少ないため診療・受療上の課題が他に比べて大きいがん種」

これら二つの条件に該当するがん種を希少がんと定義

希少がんの種類

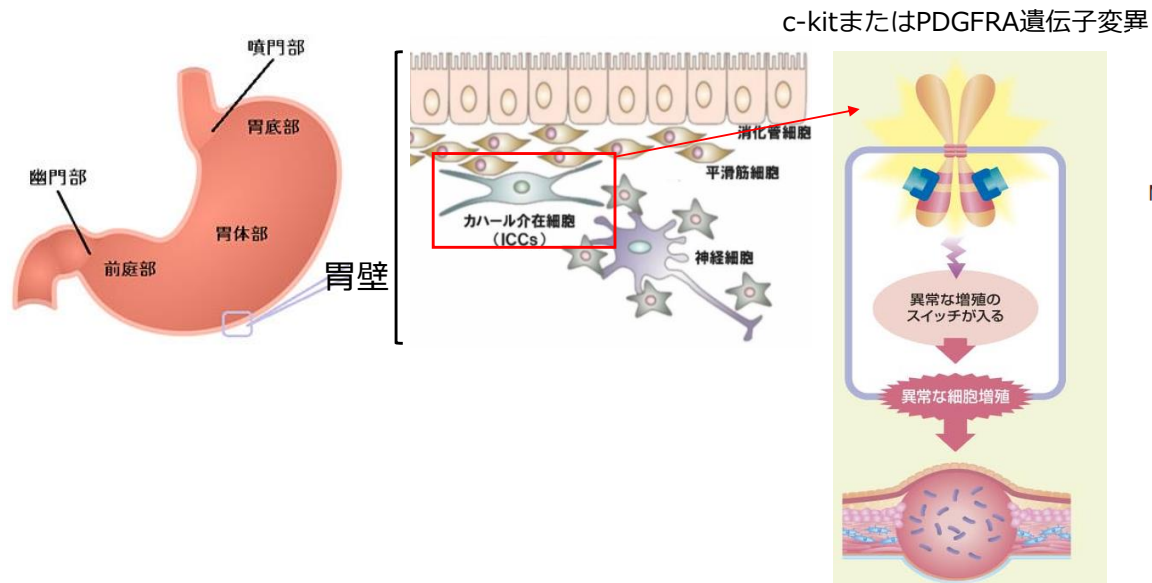


希少がんは約190種類あり、がん全体の15%を占め、がん死亡の3割

国立がん研究センター Master Key project 資料より

消化管間質腫瘍 (GastroIntestinal Stromal Tumor : GIST)

- GIST とは、胃や小腸などの消化管の筋層に発生する粘膜下腫瘍 (肉腫)
- 腫瘍の発生：消化管の筋層内にある蠕動運動のペースメーカー細胞であるカハール介在細胞に分化する能力をもった細胞 (カハール介在細胞の前駆細胞) が、*c-KIT* または*PDGFRA*遺伝子変異により異常増殖して腫瘍化したもの

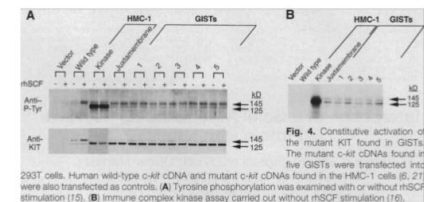


Gain-of-Function Mutations of *c-kit* in Human Gastrointestinal Stromal Tumors

Seiichi Hirota,* Koji Isozaki,* Yasuhiro Moriyama, Koji Hashimoto, Toshiro Nishida, Shingo Ishiguro, Kiyoshi Kawano, Masato Hanada, Akihiko Kurata, Masashi Takeda, Ghulam Muhammad Tunio, Yuji Matsuzawa, Yuzuru Kanakura, Yasuhisa Shinomura, Yukihiko Kitamura†

Science **279**, 577 (1998);

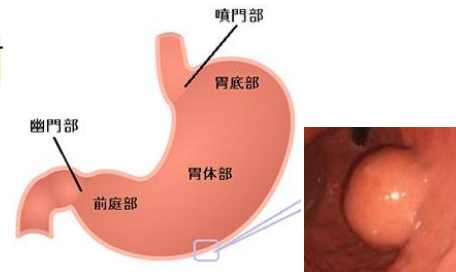
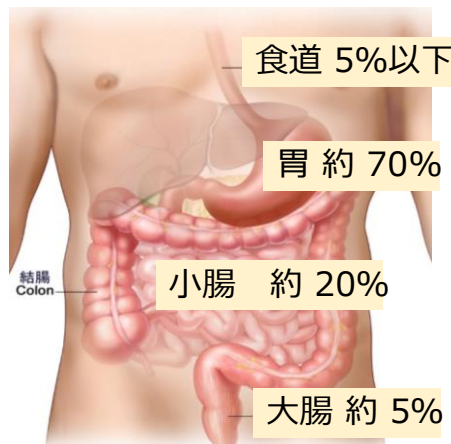
Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors.



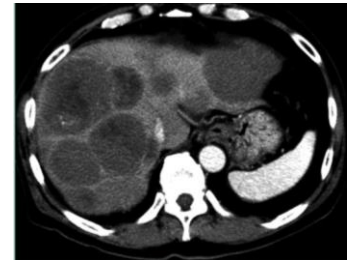
5
Hirota S, et al. 1998

消化管間質腫瘍 (GastroIntestinal Stromal Tumor : GIST)

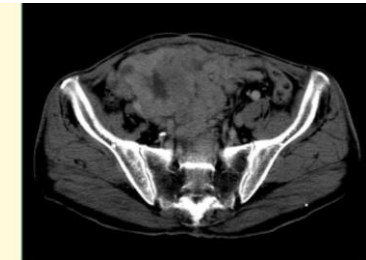
- 好発年齢：50～60歳代
- 罹患数：1人/10万人/年（検診で1人/1000人くらい小さな粘膜下腫瘍が見つかる）
- 症状・所見：浸潤増殖は稀で無症状が多い。時に消化管出血（貧血）、腹部腫瘍
- 好発部位：胃（特に胃上部）＞小腸（上部小腸）＞大腸（直腸）＞食道＞その他
- 転移・再発：肝転移や腹膜播種が多い



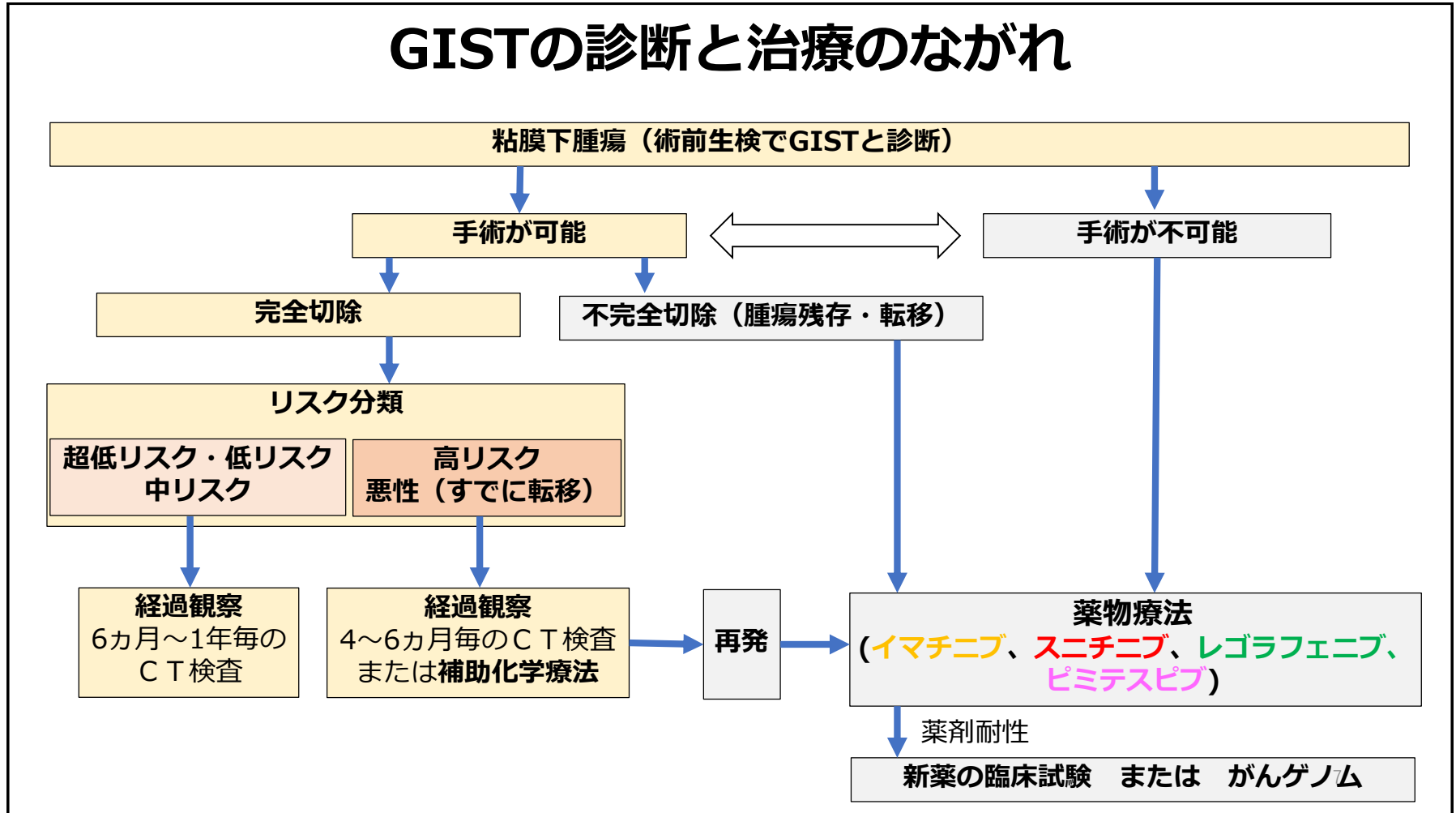
肝転移



腹膜再発(播種)

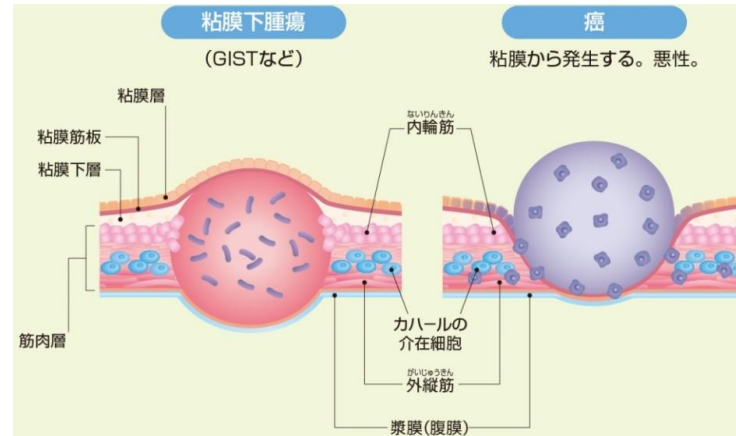
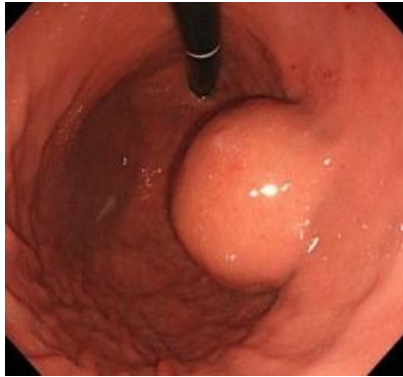


GISTの診断と治療のながれ

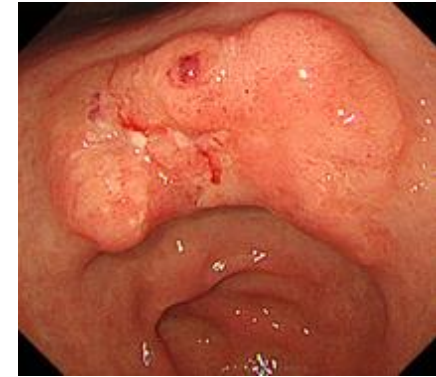


消化管粘膜下腫瘍 (SMT)

GIST



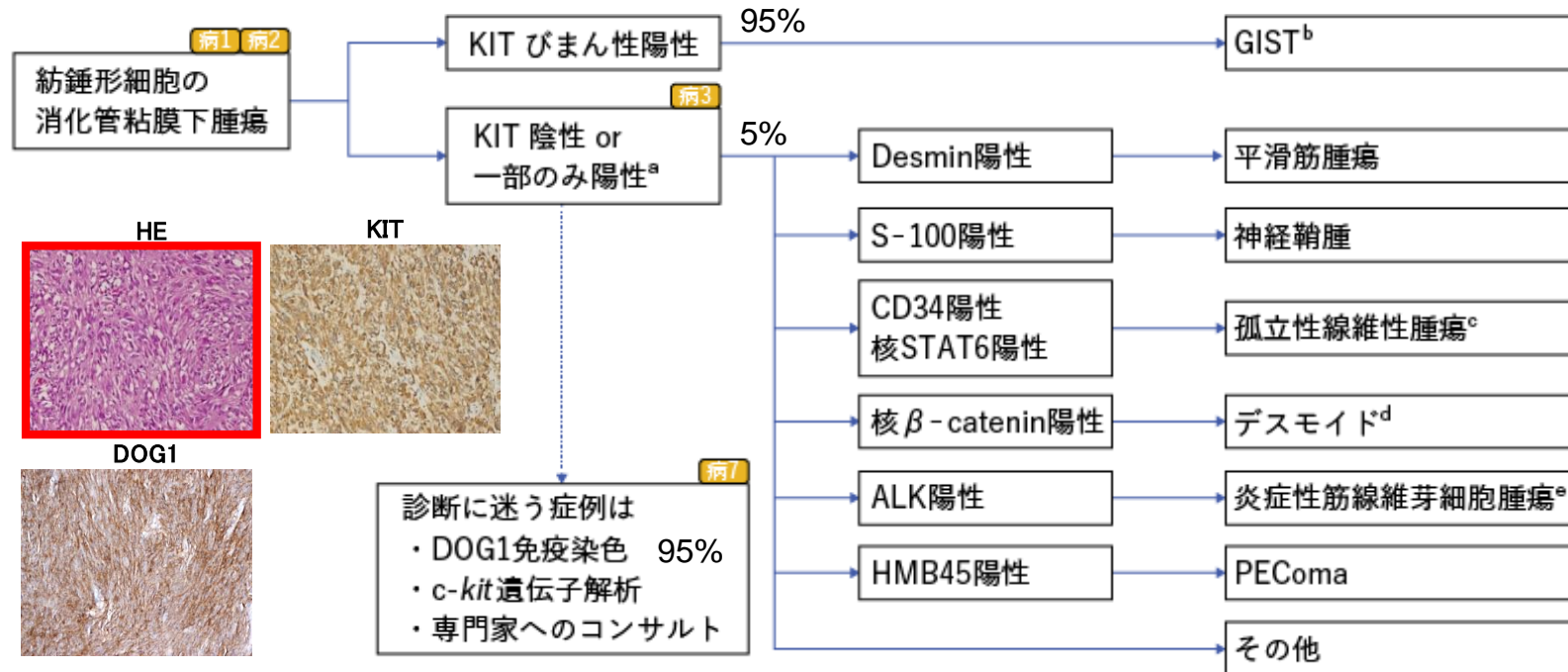
胃がん



臓器	比較的多いSMT	比較的稀なSMT	稀なSMT
胃	GIST	平滑筋(肉)腫 神経鞘腫 異所性胛 神経内分泌腫瘍 リンパ腫	線維(肉)腫 脂肪腫 血管腫 リンパ管腫 壁外圧迫

粘膜下腫瘍 (SMT)がすべてGISTではない ⇒必ず病理診断を

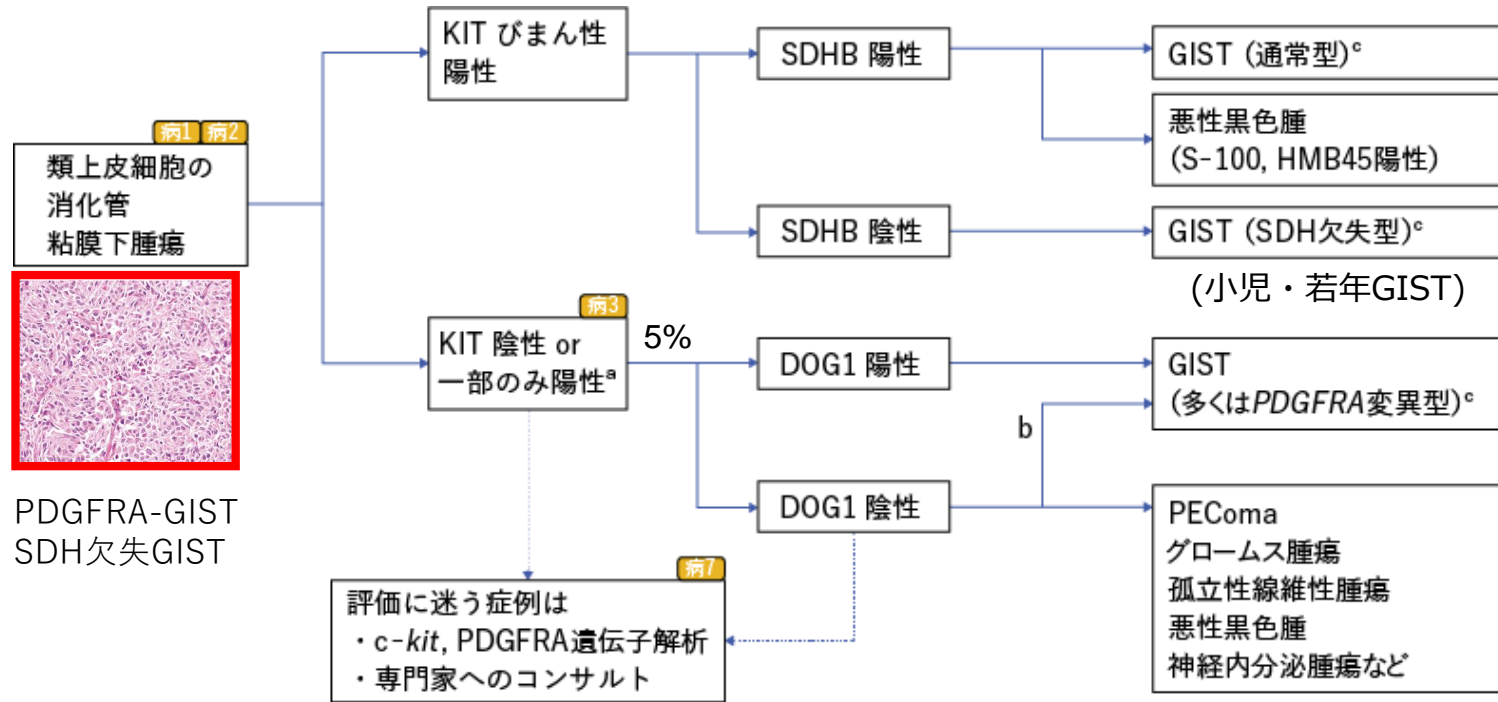
紡錘形細胞型GIST の鑑別病理診断



- a. 通常、紡錘形細胞型 GIST は KIT がびまん性陽性であり、KIT 陰性あるいは一部陽性は非常に稀である。KIT が一部のみ陽性の場合、GIST 以外の腫瘍での非特異的染色の可能性を十分に考慮する。
- b. HE 染色上 GIST として矛盾しない組織像を呈していること。
- c. *NAB2-STAT6* 融合遺伝子の確認が望ましい。
- d. β -catenin の *CTNNB1* 遺伝子解析による確認が望ましい。
- e. ALK 融合遺伝子または FISH による遺伝子再構成の確認が望ましい。ALK 陰性例や ROS1 陽性例もある。

GIST診療ガイドライン2022 年4 月改訂第4 版 <http://www.jSCO-cpg.jp/gist/algo/#algo01>

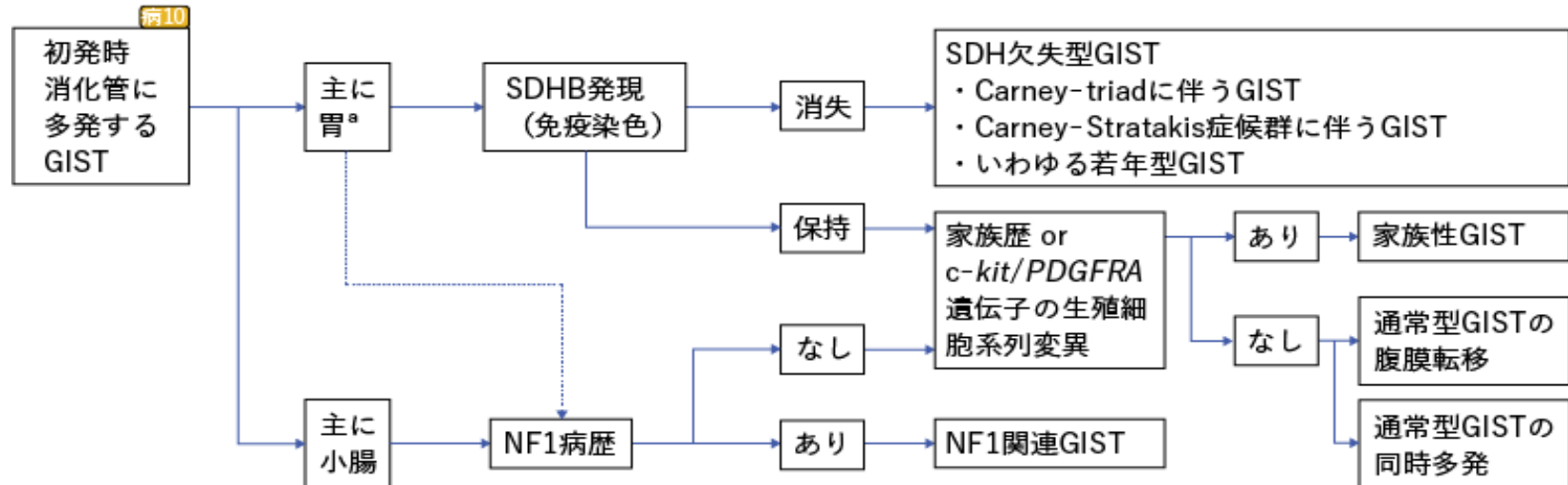
類上皮細胞型GISTの鑑別病理診断



- a. KIT が一部のみ陽性の場合、GIST 以外の腫瘍での非特異的染色の可能性を十分に考慮する。
- b. DOG1 陰性 GIST は極めて稀であり、遺伝子変異（特に PDGFRA 変異）の確認が望ましい。
- c. HE 染色上 GIST として矛盾しない組織像を呈していること。

GIST診療ガイドライン2022 年4 月改訂第4 版 <http://www.jSCO-cpg.jp/gist/algo/#algo01>

GISTが多発する場合がある



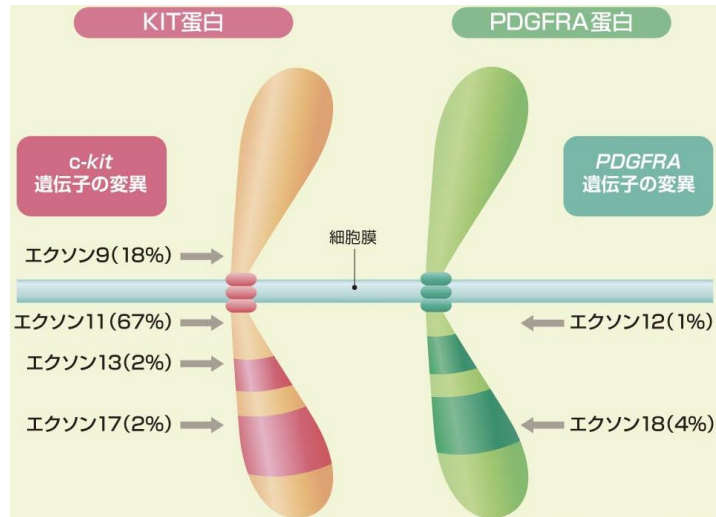
●SDH (コハク酸脱水素酵素) 欠失型

- ・ Carney-triad : 胃GIST、傍神経節腫、肺軟骨腫の合併 SDH変異なし
- ・ Carney-Stratakis症候群 : 胃GIST、傍神経節腫の合併 生殖細胞のSDHのA-D変異、優性遺伝
- ・ 小児・若年GIST : 女性、若年、多発、胃、悪性度低い、イマチニブは効かない、血管新生阻害薬が有効

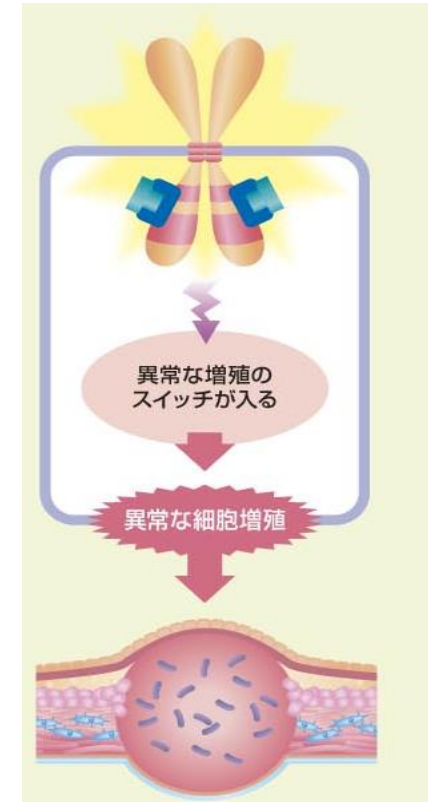
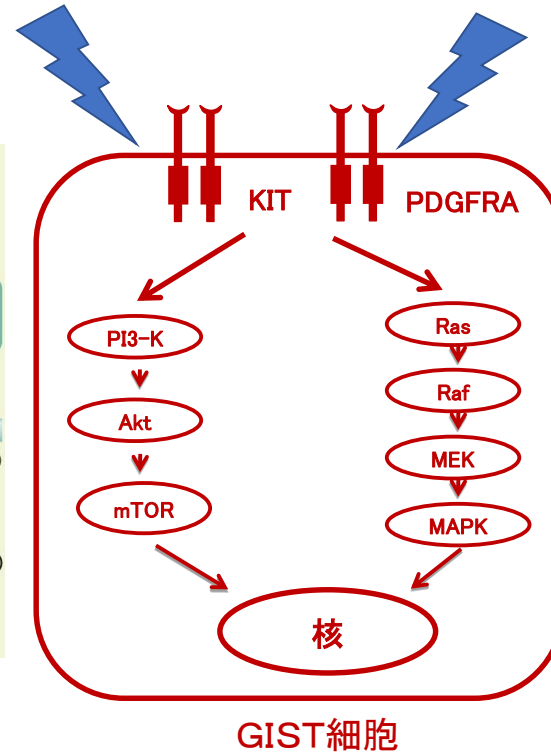
●SDH (コハク酸脱水素酵素) 欠失なし

- ・ 家族性GIST : 生殖細胞のKIT遺伝子変異
- ・ NF1 (神経線維腫症1型 : neurofibromatosis type1) : 十二指腸・小腸GIST、稀に胃GISTも

GISTの遺伝子変異

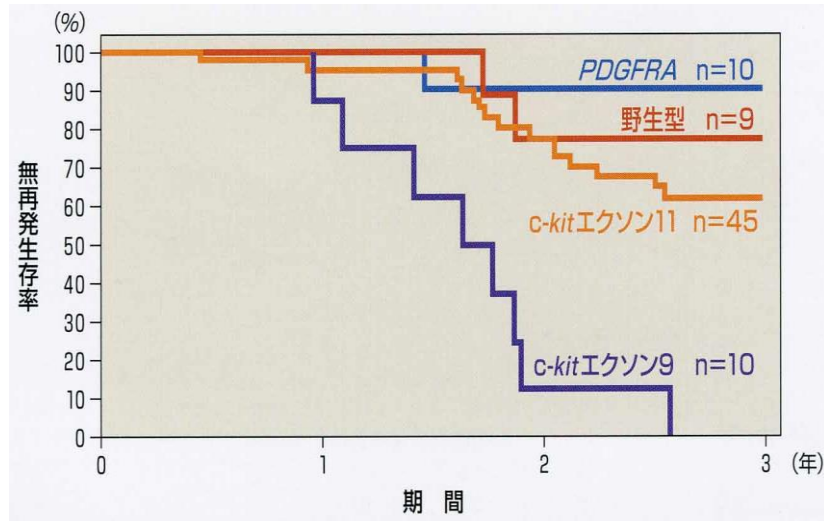


KIT遺伝子およびPDGFRA遺伝子変異のない野生型
5~10%



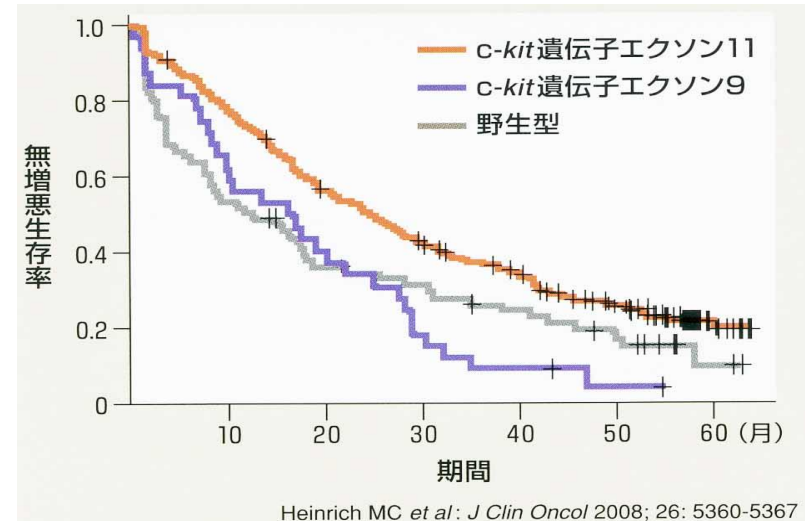
遺伝子変異で腫瘍の性格が違う

遺伝子変異別の無再発生存率
(Z9000試験)



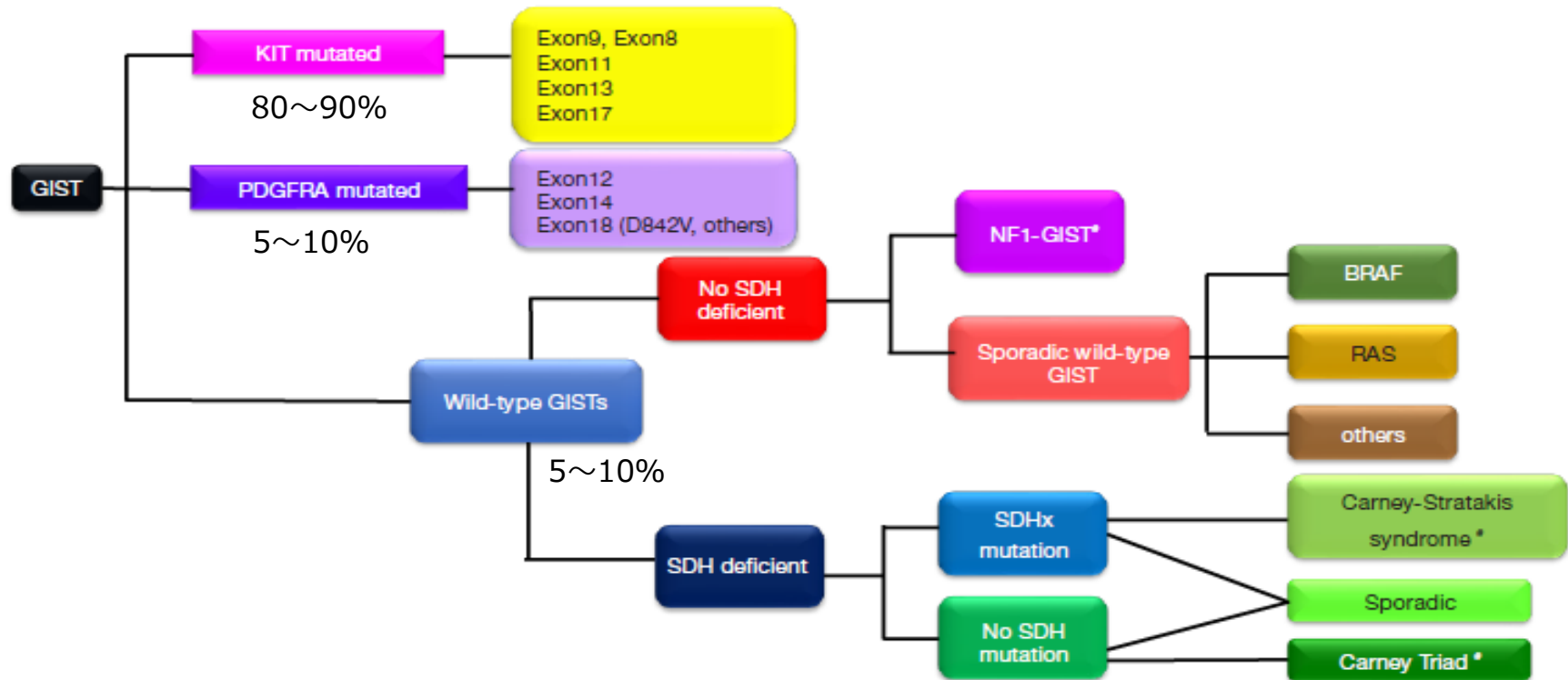
KIT exon9変異が最も再発しやすい
PDGFRA変異は、KIT変異に比べて再発リスクが低い

遺伝子変異別のグリベック反応性
(S0033試験)



KIT exon11 変異はグリベックの効果が高い
KIT exon9変異はやや低い
野生型は効果は低い

GISTの遺伝子変異による分類



GISTの分類と特徴

	年齢	性別	部位	多発	細胞形態	遺伝子変異	特徴
消化管GIST	>40	M, F	胃, 小腸	単発	紡錘形, 類上皮	KIT, PDGFRA (稀にBRAF)	exon11欠失 予後不良 exon9 小腸, 予後不良 PDFGRA 胃, 予後良好
小児・若年 GIST	10-40	M<F	胃	単発, 時に 多発	類上皮	SDH	リンパ節転移が高頻度, 緩慢な経過
Carney-triad	20-40	M<F	胃	多発	類上皮	SDH変異なし (SDHB蛋白欠失)	リンパ節転移が高頻度, 緩慢な経過
Carney- Stratakis 症候群	20-40	M, F	胃	多発	類上皮	SDH (胚細胞レベル)	リンパ節転移が高頻度, 緩慢な経過
NF1 GIST	>30	M, F	小腸	多発	紡錘形	NF1	比較的緩徐
家族性GIST	>30	M, F	胃, 小腸	多発	紡錘形 類上皮	KIT, PDGFRA (胚細胞レベル)	比較的緩徐


- SDH: コハク酸脱水素酵素(succinate dehydrogenase;SDH), 家族性パラングリノーマ症候群の原因遺伝子
- Carney-triad: 胃GISTとパラングリノーマと肺軟骨腫の合併
- Carney-Stratakis症候群 (SDH胚細胞変異、優性遺伝): 胃GISTとパラングリノーマの合併
- NF1 (神経線維腫症1型: neurofibromatosis type1): カフェ・オ・レ斑と神経線維腫を呈する母斑症

GIST診断のポイント

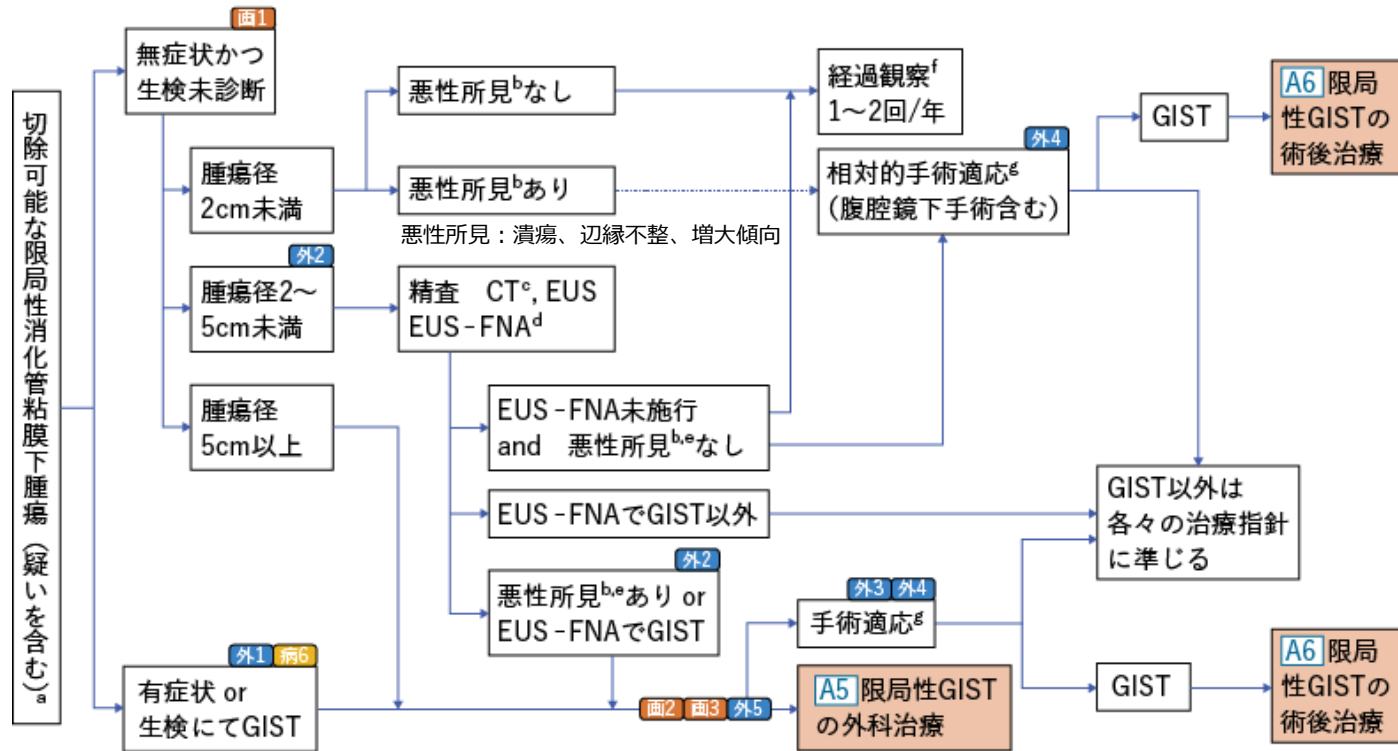
専門施設でも病理診断に不一致がある

- 希少がんは、多くの病院でまれにしか診ないので、診断が難しい。
- フランスで**軟部肉腫**1,463例について、軟部肉腫を専門とする病理医と専門外の病理医がみたところ、40%以上の症例で何らかの診断の不一致が認められた。
- わが国でも、**GIST**について、専門の病理医と専門外の施設の病理医との診断の一致率を調べたところ、20%に何らかの不一致が見られたとの報告がある。
近年でも3~5%の不一致がある。

GIST診断のポイント

- 病理診断が重要。
免疫染色でKIT蛋白、DOG1蛋白の確認
- KIT蛋白陰性であれば、DOG1蛋白、c-kit遺伝子変異解析を追加。
- イマチニブなどの薬剤の効果がない場合

野生型または他疾患の可能性も考慮し、c-kitおよびPDGFRA遺伝子変異解析を行う。
GISTでなければ、効果のない治療を受けることになる。

切除可能な消化管粘膜下腫瘍の治療方針



a. 内視鏡下生検の病理組織診断により、上皮性病変等を除外する。漿膜側からの生検は禁忌。

b. 潰瘍形成、辺縁不整、増大。

c. 経口・経静脈性造影剤を使用し、5mmスライス厚以下の連続スライスが望ましい。

d. EUS-FNA施行が望まれるが、必須ではない。

e. CTで壊死・出血、辺縁不整、造影効果を含め実質の不均一性、EUSで実質エコー不均一、辺縁不整、(リンパ節腫大)。

f. EUSを含む内視鏡で実施。

g. 術前組織診断が出来ていない場合は、術中病理診断を行うことが望ましい。

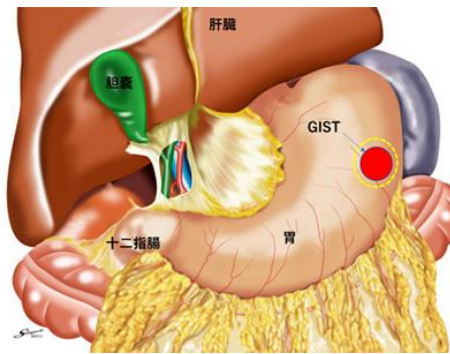
GIST診療ガイドライン2022 年4月改訂第4版 <http://www.jSCO-cpg.jp/gist/algo/#algo01>

17

初発GIST治療の第一選択は手術（手術が最も大切）

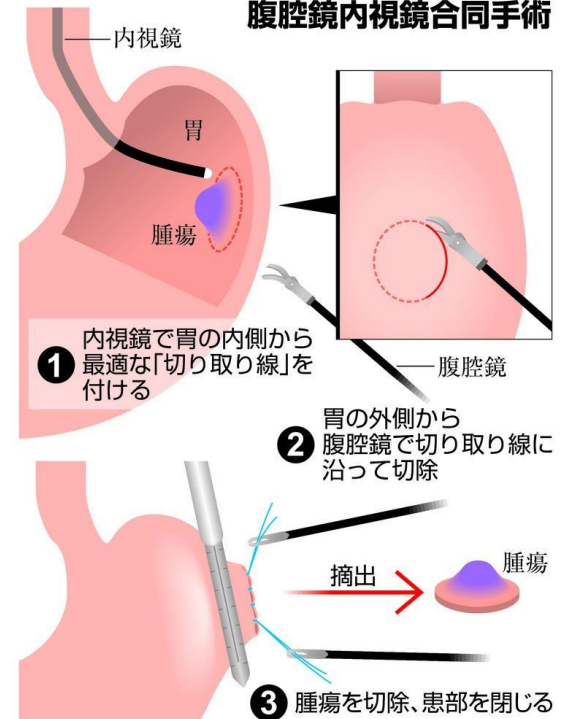
- **手術で6～7割の人は治る**
 - ・手術でしか根治は得られない。
- **手術方法：原則開腹手術**
 - ・以前は、5 cm以下は腹腔鏡手術。
 - ・近年は、5cm以上でも腹腔鏡手術する。
 - ・ただし、低侵襲よりしっかり切除することが最も重要。
 - ・手術で腫瘍被膜を破ると再発する。
- **施設：手術の経験が多い施設を選択**
- **転移がある場合：薬物治療を選択**
 - ・薬物治療は腫瘍を小さくできるが治せない。

開腹下・腹腔鏡下胃部分切除



聖路加病院 消化器一般外科ホームページより

腹腔鏡内視鏡合同手術



THE SANKEI NEWS2018より

18

リスク分類（modified-Fletcher分類）術後補助療法が必要か

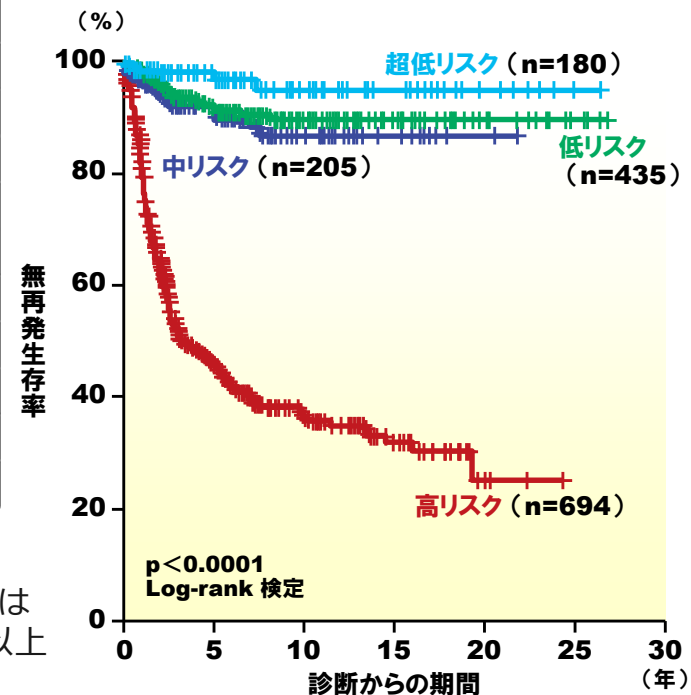
modified-Fletcher分類

腫瘍因子		再発リスク分類	
腫瘍径 (cm)	核分裂像数(/50HPFs) [†]	胃	胃以外
≤2	≤5	very low	very low
>2-≤5	≤5	low	low
>5-≤10	≤5	intermediate	high
≤2	>5-≤10	intermediate	high
>2-≤5	>5-≤10	intermediate	high
>5-≤10	>5-≤10	high	high
腫瘍径 > 10 cm (核分裂像数に関わらず)		high	high
核分裂像数 > 10/50HPFs (腫瘍径に関わらず)		high	high
腫瘍破裂あり (腫瘍径, 核分裂像数に関わらず)		high	high

[†]強拡大50視野はガイドラインでは5mm²

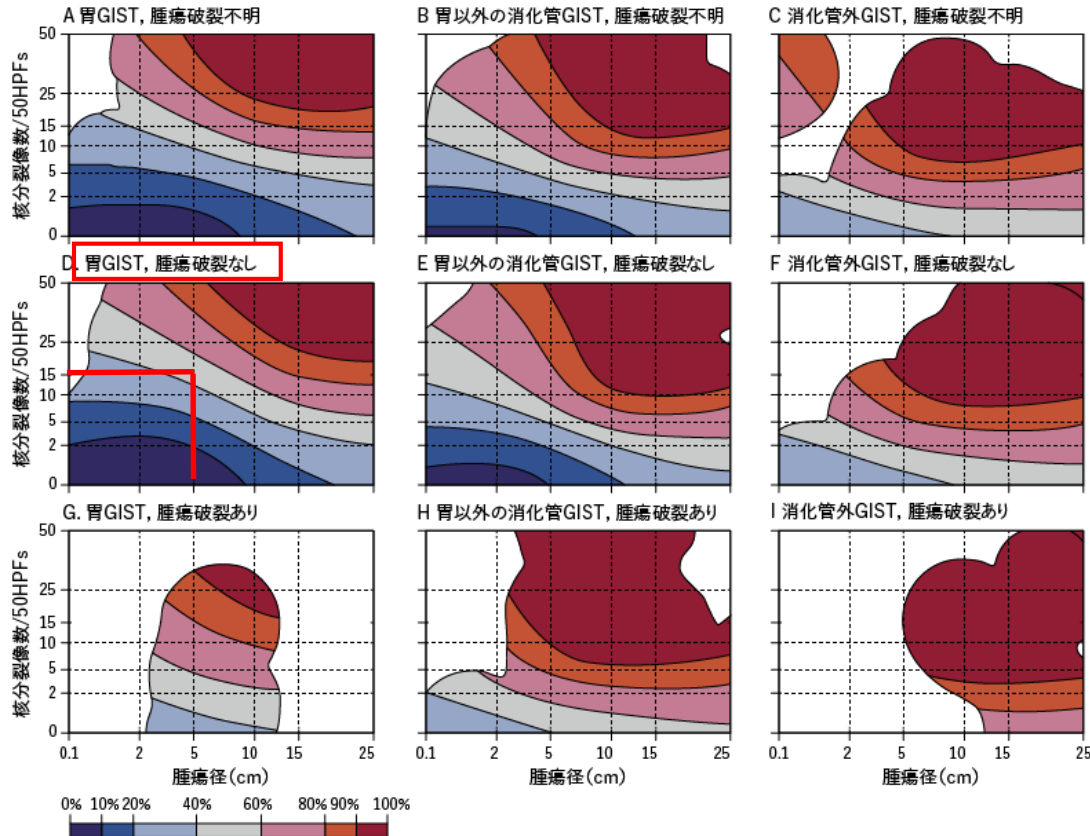
本邦の後ろ向きコホート研究でのGIST 患者の5年無再発生存率は高リスク約60%、中リスクGIST 約90%、低リスクGIST 95%以上

高リスクは再発率が高く、術後補助療法が必要



GIST診療ガイドライン2022 年4月改訂第4版 <http://www.jSCO-cpg.jp/gist/guideline/#II>

リスク分類 (Contour maps) : 術後10年の再発率



Contour maps は腫瘍径と核分裂像数・部位・腫瘍破裂を指標として再発リスクを10~20%刻みの数値としてマッピングされたエリアで示しており, 患者に対し再発の頻度を具体的に説明するうえで有用。

<例>

胃GISTで腫瘍破裂なし
腫瘍径5 cm、核分裂像数が
15/50HPFの場合

再発率は40~60%

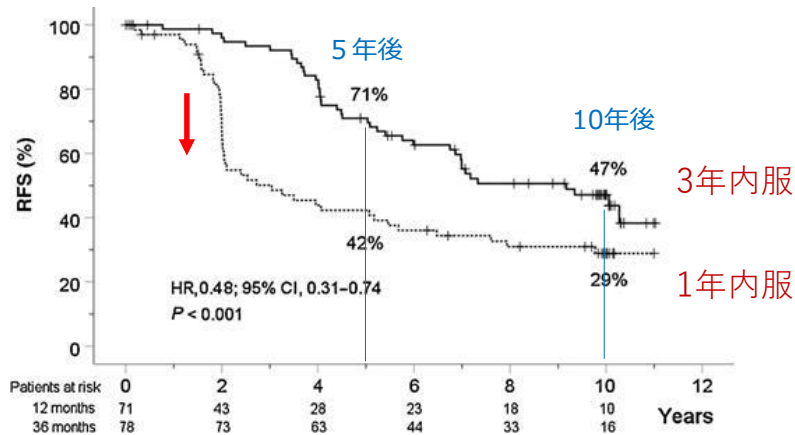
術後補助化学療法（イマチニブ）

- **適応**：高リスクGISTや腫瘍破裂GISTは高率に再発する ⇒ **イマチニブで再発予防をする**
KITまたはPDGFRA遺伝子変異以外のGISTにイマチニブの効果はないため、遺伝子解析を推奨
- **服用期間は？** ⇒ **現在は術後 3年内服**
- **ACOSOG Z9001試験** 対象：≥ 3cmのGIST **イマチニブ 400mg 1年内服 vs. プラセボ**
1年無再発生存 98% vs 83% HR0.35 (p<0.0001)、全生存 NS
- **EORTC 62024試験** 対象：中・高リスクGIST **イマチニブ 400mg 2年内服 vs. プラセボ**
3年無再発生存 84.3% vs 65.8%、5年無再発生存 69.4% vs 62.9% p<0.001、全生存 NS
- **SSG XVIII試験** 対象：高リスクGIST、腫瘍破裂 **イマチニブ 400mg 3年内服 vs. 1年内服**
5年無再発生存 71.1% vs 52.3% HR: 0.6 (p<0.001) 5年生存 91.9% vs 85.3% HR: 0.6 (p=0.036)
⇒ **再発、予後改善**
- **3年内服終了以降はどうする？** ⇒ **現在複数の臨床試験が進行中**
- **PERSIST試験 (5年)** NCT00867113 5年無増悪生存90%、5年で中断すると再発例がでる
- **SSG XXII試験 (3年 vs. 5年)** NCT02413736
- **IMADGIST試験 (3年 vs. 6年)** NCT02260505

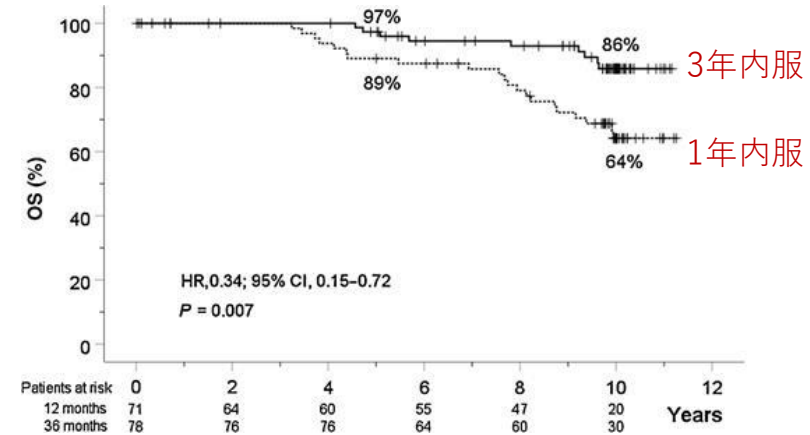
SSG XVIII/AIO試験 (イマチニブ1年 vs. 3年) 5年後、10年後の再発は？

- KITエクソン11欠失またはインデル変異を有する患者のRFSとOS

無再発生存率(RFS)



全生存率(OS)



- 術後1年では、中止すると再発が急速に増える
- 術後3年内服しても、5年後29%再発、10年後には53%再発 ⇒ **3年以上内服必要**
- SSG XXII試験 (3年 vs. 5年) NCT02413736 の結果が待たれる

術前化学療法（イマチニブ）

● 目的：

- 腫瘍が大きく、多臓器浸潤も疑われる場合
- 腫瘍破裂をさけ出来るだけ低侵襲手術をする

● 適応：

- 10cm以上の大きな破裂の危険がある
- 多臓器合併切除や不完全切除の可能性が高い
- 人工肛門造設が必要な直腸GIST

● 条件：

- イマチニブ投与前に生検でGISTの診断を
- できればKIT遺伝子変異の確認
- 海外ではPDGFRA exon18 D842Vは
Avapritinibの投与も

● 投与方法：

- 術前イマチニブ6～9カ月 ⇒ 手術 ⇒
術後イマチニブ2年半～3年間

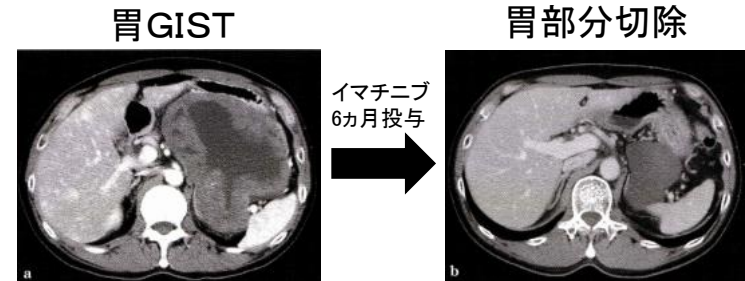


Table 1 Multicenter trials of neoadjuvant imatinib therapy for GIST

癌の臨床 第59巻5号,523-529.2013

Ref.	Design	Endpoint	No. of patients	Dose (mg)	Duration	R0 resection rate (%)	Adjuvant imatinib	Survival outcome
Eisenberg <i>et al.</i> (5) 2009; Wang <i>et al.</i> (6) 2012	Phase II	RFS	31	600	8-10 weeks	68	24 months	2-yr RFS: 83.9%; 5-yr RFS: 56.7%
Blesius <i>et al.</i> (7) 2011	Subset analysis of phase III	-	9	400	4.2 months (median)	56	13-24 months	3-yr PFS: 67%; 3-yr OS: 89%
Doyon <i>et al.</i> (8) 2012	Phase II	Response rate	12	400	6 months	100	12 months	4-yr DFS: 100%; 4-yr OS: 64%
Hohenberger <i>et al.</i> (9) 2012	Phase II	Overall tumor response	41	400	6 months	88	Not planned	3-yr RFS: 85.2%
Tielen <i>et al.</i> (10) 2013	Database analysis	PFS	57	400	8 months (median)	84	1, 2 years or lifelong	5-yr PFS: 77%; 5-yr OS: 88%
Rutkowski <i>et al.</i> (11) 2013	Database analysis	-	161	400	40 weeks (median)	83	At least 1 year	5-yr DFS: 65 %; 5-yr DSS: 95%
Kurokawa <i>et al.</i> (12) 2017	Phase II	PFS	53	400	6-9 months	91	36 months	2-yr PFS: 89%; 2-yr OS: 98%

Japan

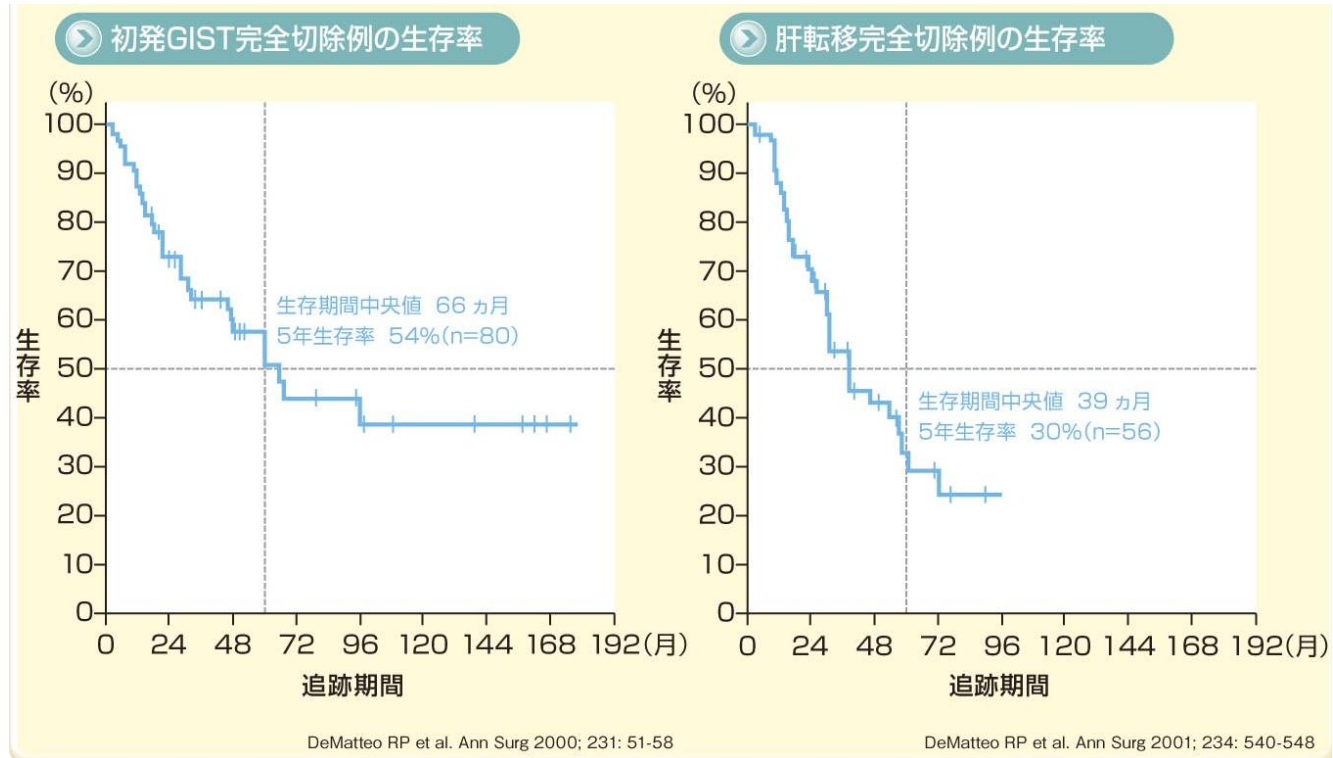
RFS, recurrent free survival; PFS, progression free survival; OS, overall survival; DFS, disease specific survival; DSS, disease specific survival.

Ishikawa T, et al. Transl Gastroenterol Hepatol 2018

GIST術後のポイント

- 病理診断は**GIST**か（KITやDOG1発現）？
- 腫瘍の部位と**大きさ**は？
- 術中、**腫瘍破裂**、**転移**や**播種**はあったか？
（近年、内視鏡手術で破裂させる場合もある）
- 手術の方法と**腫瘍は完全にとれたか**？
- 腫瘍の**核分裂像数**（/50HPF）は？
- **悪性度（リスク分類）**では低リスク？ 高リスク？
- **術後補助化学療法**の必要性は？
- 術後補助療法をする場合または転移・再発で薬物療法をする場合は、
遺伝子変異解析も考慮する
（イマチニブの効果がないGISTがある）

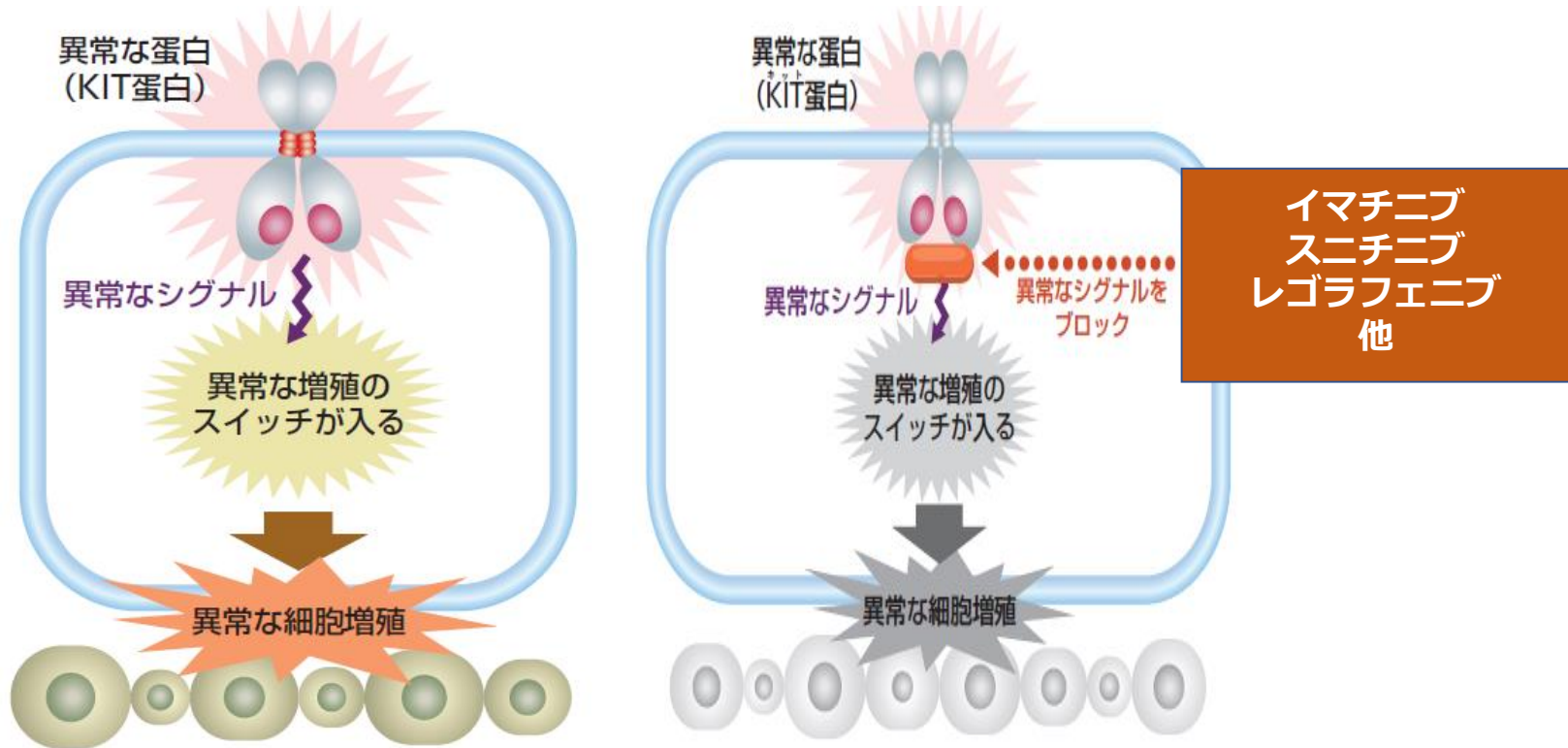
転移・再発GISTは手術のみで治癒できない



- 初発GIST患者では、完全切除後の5年生存率は54%
- 肝転移患者では完全切除を行っても5年生存率は30%と低い

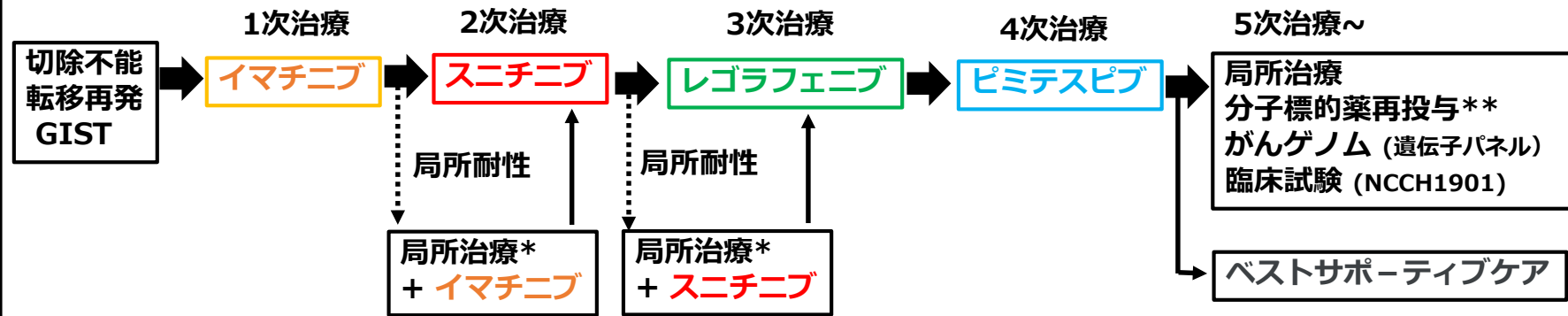
GISTビジュアルガイド第2版

転移・再発GISTの治療薬



GIST Informed Consent資料より





切除不能転移再発GISTの治療



*局所治療は、外科的切除、経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）、経カテーテル動脈塞栓術（TAE）

**チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は、イマチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ

GISTの治療薬 (Japan)

	イマチニブ (グリベック®) 	スニチニブ (スーテント®) 	レゴラフェニブ (スチバーガ®) 	ピミテスピブ (ジェセリ®) 
対象	KIT陽性G I S T	イマチニブ抵抗性のGIST	がん化学療法に増悪したGIST	がん化学療法に増悪したGIST
投与順	1 (2003年承認)	2 (2008年承認)	3 (2013年承認)	4 (2022年承認)
腫瘍縮小割合 (30%以上縮小)	50~60%	7.5%	4%	0%
腫瘍が増悪する までの期間	96週 (2年)	27.3週 (8カ月) (プラセボ6.4週)	4.8カ月 (プラセボ0.9カ月)	2.8カ月 (プラセボ1.4カ月)
報告	Demetri, et al. N Engl J Med 2002	Demetri, et al. Lancet 2006	Demetri, et al. Lancet 2013	Kurokawa, et al. Ann Oncol 2022
用量	1日1回 400mg 連日	1日1回 50mg 4週内服、2週休薬	1日1回 160mg 3週内服、1週休薬	1日1回160mg 空腹時 5日内服2日休薬、3週投 与1コース
1錠	100 mg	12.5 mg	40 mg	40 mg
薬価/錠	2303.5円	7482.4円	5579.3円	6265円

GIST治療薬の有害事象

イマチニブ（グリベック）

- **有害事象**
 - ・ 嘔気・嘔吐
 - ・ 下痢
 - ・ 浮腫
 - ・ 疲労感・倦怠感
 - ・ 発疹・皮膚炎
 - ・ 貧血症状（めまい・ふらつき）
 - ・ 筋肉痛・関節痛
 - ・ 骨髄抑制
 - ・ 肝障害
- **用量調節**
 - ・ 減量・休薬で対応
 - ・ 必要に応じて血中濃度測定
 - ・ 連日投与
 - ・ 併用注意薬がある
（イマチニブの血中濃度に影響）

スニチニブ（スーテント）

- **有害事象**
 - ・ 骨髄抑制
 - ・ 手足症候群
 - ・ 高血圧
 - ・ 皮膚変色
 - ・ 疲労
 - ・ 食欲低下
 - ・ 下痢
 - ・ 出血
- **用量調節**
 - ・ 減量・休薬で対応
 - ・ 投与間隔の調整
 - ・ 4投2休→2投1休→2投2休（1投1休）
 - ・ 毒性出現時、早めの休薬
十分に回復後に再開
 - ・ 手足症候群は痛みがでたら休薬



レゴラフェニブ（スチバーガ）

- **有害事象**
 - ・ 手足症候群
 - ・ 高血圧
 - ・ 下痢
 - ・ 疲労
 - ・ 発疹
 - ・ 脱毛
 - ・ 発声障害（声がかれる）
 - ・ 食欲低下
 - ・ 肝障害
- **用量調節**
 - ・ 減量・休薬で対応
 - ・ 投与間隔の調整
 - ・ 3投1休→2投1休→2投2休など
 - ・ 高脂肪食を避ける
 - ・ 毒性出現時、早めの休薬
十分に回復後に再開
 - ・ 手足症候群は痛みがでたら休薬

詳しい情報は、薬のパンフレットや製薬会社のサイト確認を

GIST治療薬の有害事象

ピミテスピブ（ジェセリ）

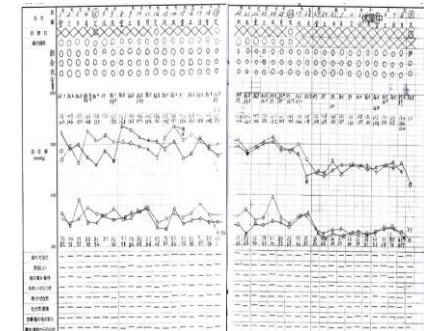
- 有害事象
 - 下痢
 - 食欲減退
 - 倦怠感
 - 血中クレアチニン増加
 - 悪心
 - 腎機能障害
 - 眼障害（夜盲症、霧視）
 - 味覚障害
- 用量調節
 - 減量・休薬で対応
 - 眼障害G2がでたら休薬
 - 重度の下痢で休薬
 - 腎障害

● 有害事象対策と内服のポイント

- くすりのパンフレットをよく読む
- 治療日記を必ず記載する（マイカルテをつくる）
- いつ、どのような副作用が、どの程度、いつまで続いたか
- 有害事象に対するセルフケアを実践する
- 有害事象で困ったら、主治医に連絡する
- 可能な限り高用量で薬剤継続する
- 自己判断で減量・休薬をしない



治療日記



詳しい情報は、薬のパンフレットや製薬会社のサイト確認を

薬剤の有害事象の評価

有害事象共通用語基準(CTC-AE v5.0)

重症度	Grade 1 (軽症)	Grade 2 (中等症)	Grade 3 (重症)	Grade 4 (生命危機)	Grade 5 (死亡)
口腔粘膜炎	軽度の症状	食事に影響はない疼痛、潰瘍	高度の疼痛、経口摂取に支障あり	生命を脅かす；緊急を要する	死亡
嘔吐	治療がいらぬ	点滴が必要	経管栄養/入院必要	生命を脅かす	死亡
下痢	<4回/日 増加	4-6回/日 増加	7回/日以上増加	生命を脅かす；緊急を要する	死亡
食欲不振	摂食習慣の変化なし	体重減少や栄養失調はない程度.経口栄養剤を要する	著名な体重減少、栄養失調あり点滴がある	生命を脅かす	
発熱	38.0-39.0℃	39.0-40.0℃	> 40.0℃が≤24時間	> 40.0℃が> 24時間	死亡
疲労	休憩により軽快	休憩で軽快しない	身の回りの動作制限	-	-
体重増加	ベースから5~<10%増	10~<20%増加	≥20%	-	-
手足症候群	疼痛のない皮膚変化や皮膚炎	疼痛のある皮膚変化.身の回り以外の活動制限	疼痛のある高度の皮膚変化.身の回りの活動制限	-	-
WBC	<LLN-3,000/mm ³	<3,000-2,000/mm ³	<2,000-1,000/mm ³	<1,000/mm ³	-
好中球	<LLN-1,500/mm ³	<1,500-1,000/mm ³	<1,000-500/mm ³	<500/mm ³	-
貧血	<LLN-10.0 g/dL	<10.0-8.0 g/dL	<8.0 g/dL	生命を脅かす；緊急を要する	死亡
血小板	<LLN-75,000/mm ³	<75,000-50,000/mm ³	<50,000-25,000/mm ³	<25,000/mm ³	-

JCOGサイト <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/>

医師はCTC-AEで有害事象の評価をする

31

有害事象発現時の薬剤休薬・再開

重症度	Grade 1 (軽症)	Grade 2 (中等症)	Grade 3 (重症)	Grade 4 (生命危機)	Grade 5 (死亡)
口腔粘膜炎	軽度の症状	←	高度の疼痛、経口摂取に支障あり	生命を脅かす；緊急を要する	死亡
嘔吐	治療がいない	←	経管栄養/入院必要	生命を脅かす	死亡
下痢	<4回/日 増加	←	7回/日以上増加	生命を脅かす；緊急を要する	死亡
食欲不振	摂食習慣の変化なし	←	著大な体重減少、栄養失調あり点滴がある	生命を脅かす	
疲労	休憩により軽快	←	身の回りの動作制限	-	-
手足症候群	疼痛のない皮膚変化や皮膚炎	←	疼痛のある高度の皮膚変化. 身の回りの活動制限	-	-
WBC	<LLN-3,000/mm ³	<3,000-2,000/mm ³	← <2,000-1,000/mm ³	<1,000/mm ³	-
好中球	<LLN-1,500/mm ³	<1,500-1,000/mm ³	← <1,000-500/mm ³	<500/mm ³	-
貧血	<LLN-10.0 g/dL	<10.0-8.0 g/dL	← <8.0 g/dL	生命を脅かす；緊急を要する	死亡
血小板	<LLN-75,000/mm ³	<75,000-50,000/mm ³	← <50,000-25,000/mm ³	<25,000/mm ³	-

- 副作用がGrade3になったら休薬 ⇒ Grade1で薬剤再開
- 検査異常がGrade3になったら休薬 ⇒ Grade2～1で薬剤再開

スニチニブの用量調節と総投与量

スニチニブ		1 コース						2 コース						投与週	総投与量
量/日	投与スケジュール	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12w		
50	4投2休													8	100%*
50	2投1休													8	100%
50	1投1休													6	75%
37.5	3投1休													9	84.4%
37.5	4投2休													8	75%
37.5	2投1休													8	75%
37.5	1投1休													6	56.25%
25	3投1休													9	56.25%
25	4投2休													8	50%
25	2投1休													8	50%
25	1投1休													6	37.5%

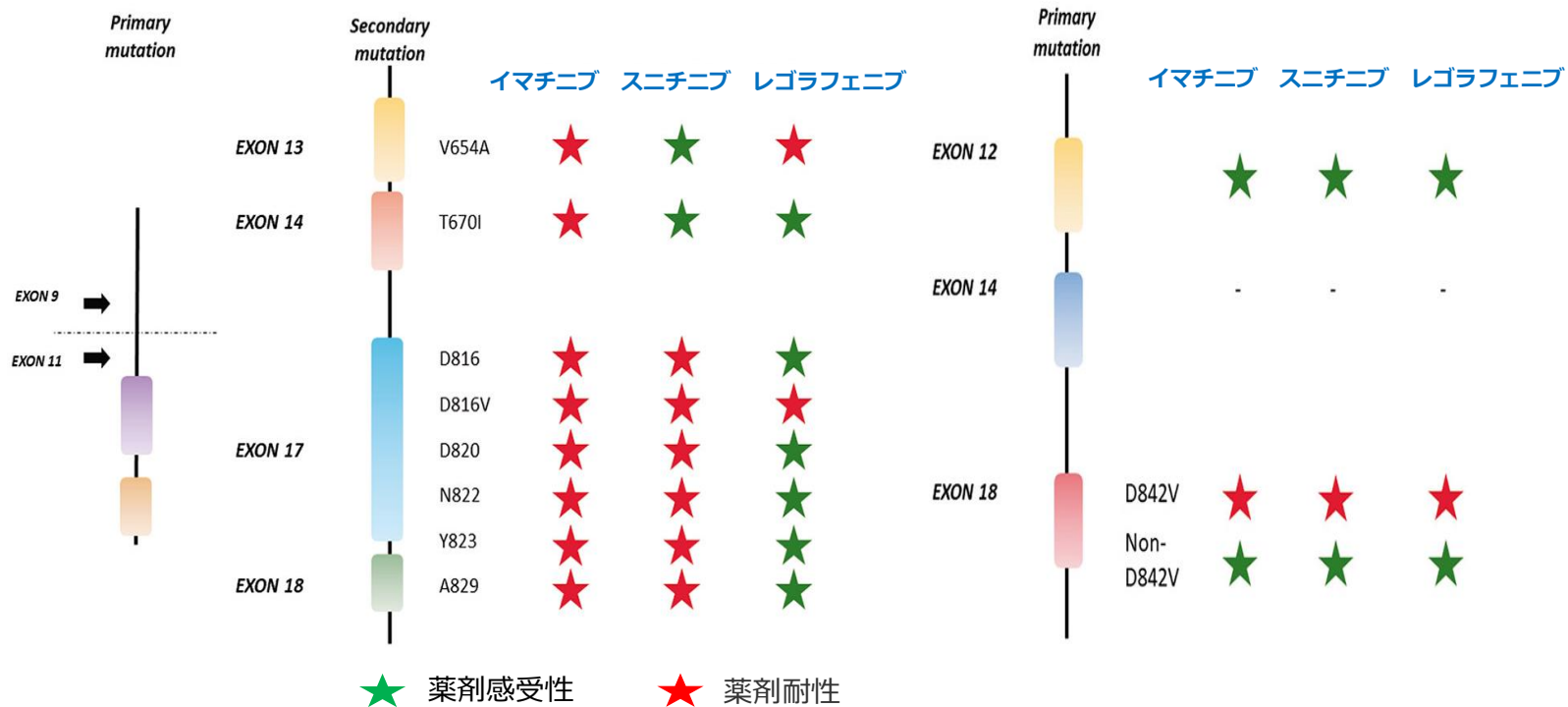
*スニチニブ50mg/日を4週投与2週休薬の2コースの総投与量を100%とした場合

- 医師は、患者さんの副作用を確認して許容可能な用量、投与スケジュールを調節する

遺伝子変異部位と薬剤の効果

KIT遺伝子変異 GIST

PDGFRA遺伝子変異 GIST



Ther Adv Med Oncol. 2021 Jan 7;13:1758835920986498. doi: 10.1177/1758835920986498. eCollection 2021.

原発部位と遺伝子変異

	胃GIST (n=738)	小腸GIST (n=261)
KIT遺伝子変異	65.2%	79.7%
Exon9	1.8%	23.0%
Exon11	61.4%	54.0%
Exon13	1.2%	2.3%
Exon17	0.8%	0.4%
PDGFRA遺伝子変異	22.9%	1.2%
Exon12	3.1%	0%
Exon14	0.5%	0.4%
Exon18 (D842V)	19.3%	0.8%
野生型	11.9%	19.1%

胃GISTはPDGFRA exon18が多く、小腸GISTはKIT exon9が多い

転移・再発GISTに対する外科切除は有効か？

● 初回治療としての外科切除

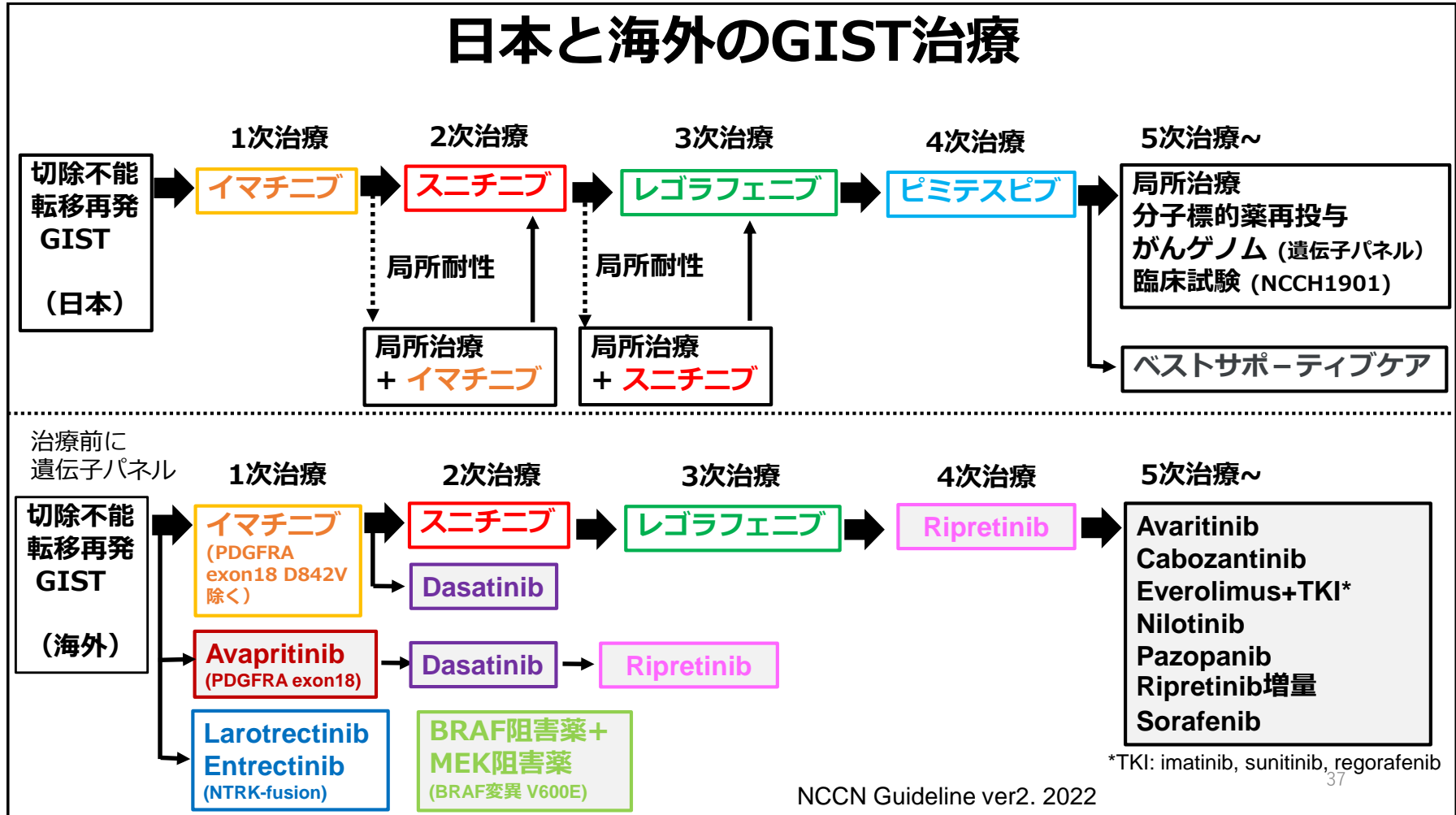
- 転移・再発GISTに対する外科切除単独またはイマチニブ投与に先行して外科切除を行うことによる**予後向上を示すエビデンスは得られなかった**。
- また、少数例ではあるがイマチニブ投与期間と生存期間の有意な相関を示した報告もあり、転移・再発GIST に対する治療の第一選択はイマチニブ投与である。

● 薬物治療中の外科切除

- イマチニブ奏効中や薬剤耐性獲得後に外科切除を行うことの有用性が、小規模のRCT や複数の後ろ向き観察研究によって検討されたが、**現時点では外科手術の有用性を示す十分なエビデンスは得られていない**。

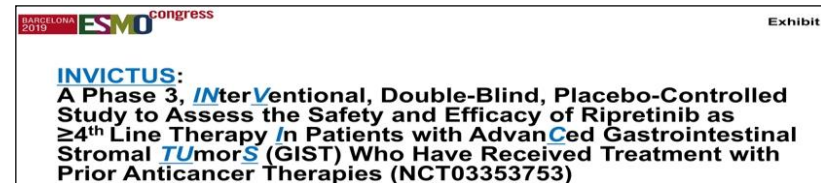
⇒これらの治療はGIST専門医の判断が必要

日本と海外のGIST治療

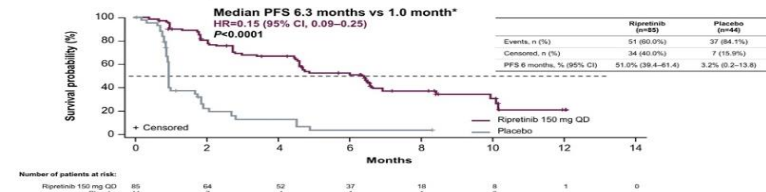


Ripretinib (欧米2020年承認、日本未承認)

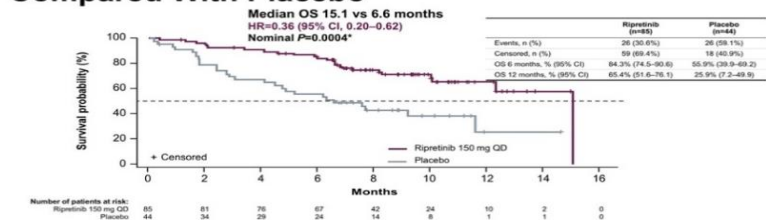
- 会社： Deciphera (米国)
- 広範囲の薬剤耐性KIT変異に効果がある
- 海外で4次治療として承認
 - 奏効率：9.4%
 - 無増悪生存期間：6.3ヵ月
- 承認国：欧米が中心、アジアも
- 現在、2次、3次治療の試験も



85% Risk Reduction of Disease Progression or Death With Ripretinib Compared With Placebo



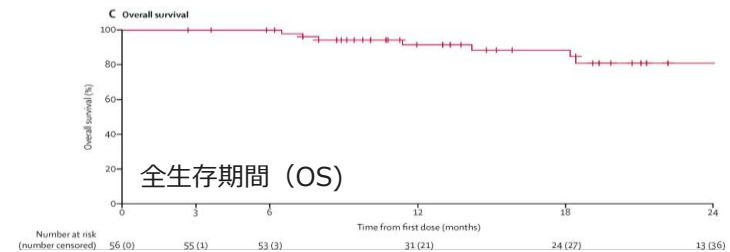
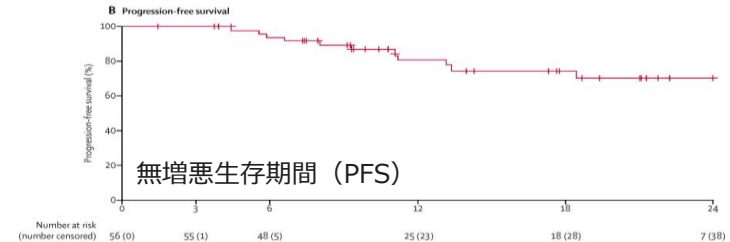
OS Benefit: 64% Risk Reduction of Death Compared With Placebo



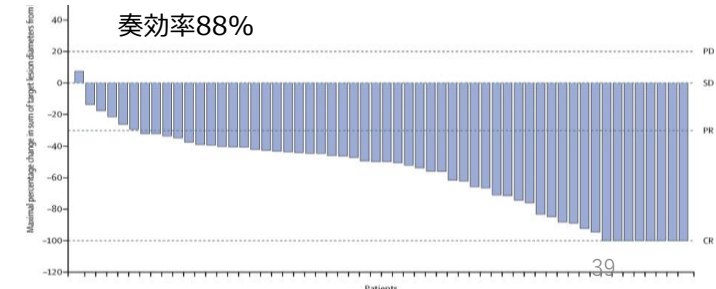
Avapritinib (欧米2020年承認、日本未承認)

- 会社：Blueprint Medicines (米国)
- 選択的KITおよびPDGFRA阻害
- **PDGFRA遺伝子exon18 D842V変異に承認**
 - NAVIGATOR試験
 - 奏効率：88%、無増悪生存期間：到達せず
 - KIT遺伝子exon17変異にも有効
- 承認国：欧米が中心、アジアも

PDGFRA D842V変異胃腸間質腫瘍患者



PDGFRA D842V変異GISTの標的病変直径の合計の変化率



Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):935-946.

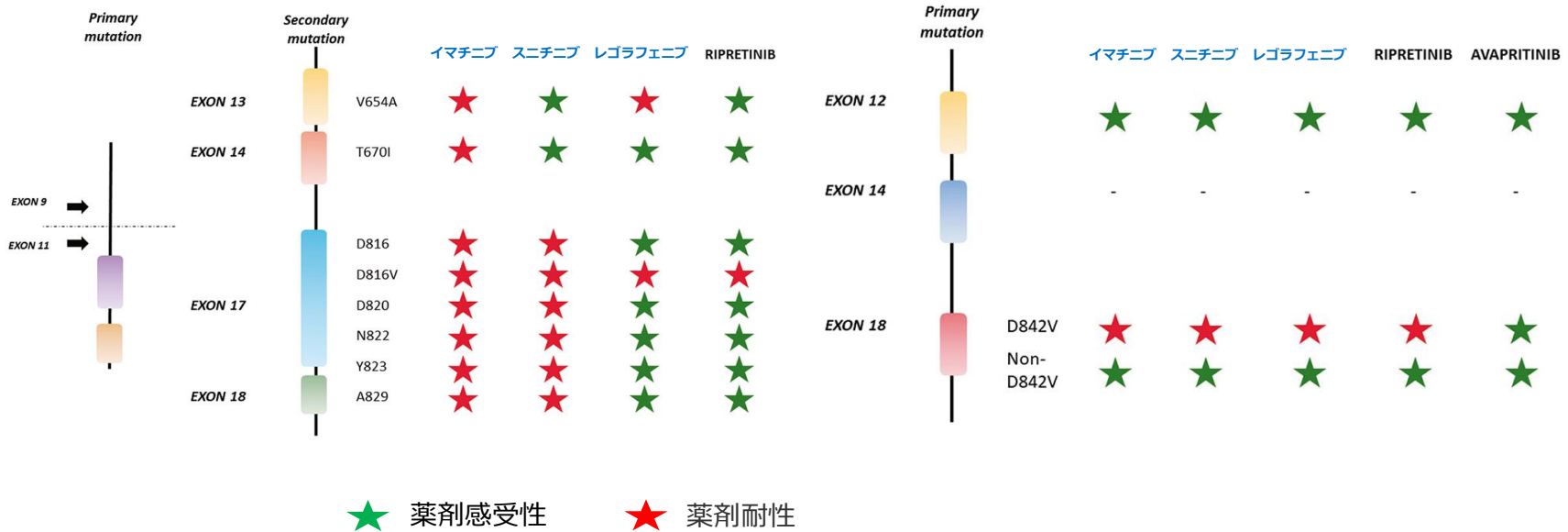
GISTの治療薬（海外）

	イマチニブ (グリベック®)	スニチニブ (スーテント®)	レゴラフェニブ (スチバーガ®)	Ripretinib (QINROCK®)	Avapritinib (Ayvakit®)
対象	KIT陽性GIST	イマチニブ抵抗性のGIST	がん化学療法に増悪したGIST	3剤耐性となったGIST	PDGFRA遺伝子 exon18変異
投与順	1 (2003年承認)	2 (2008年承認)	3 (2013年承認)	4 (2020年米国承認)	(2020年米国承認)
腫瘍縮小割合	50~60%	7.5%	4%	9%	88% (完全奏効 9%, 部分奏効 79%)
腫瘍の増悪までの期間	96週 (2年)	27.3週 (8カ月) (プラセボ6.4週)	4.8カ月 (プラセボ0.9カ月)	6.3カ月 (プラセボ1.0カ月)	未到達
報告	Demetri, et al. N Engl J Med 2002	Demetri, et al. Lancet 2006	Demetri, et al. Lancet 2013	JY Blay, et al. Lancet Oncol 2020	Heinrich MC, et al. Lancet Oncol 2020
用量	1日1回 400mg 内服	1日1回 50mg 4週内服、2週休薬	1日1回 160mg 3週内服、1週休薬	1日1回 150mg 耐性では1日2回 300mg	1日1回 300mg
1錠	100mg	12.5mg	40mg		
薬価/錠	2303.5円	7482.4円	5579.3円		
製薬企業	Novartis	Pfizer	Bayer	Deciphera	Blueprint Medicines

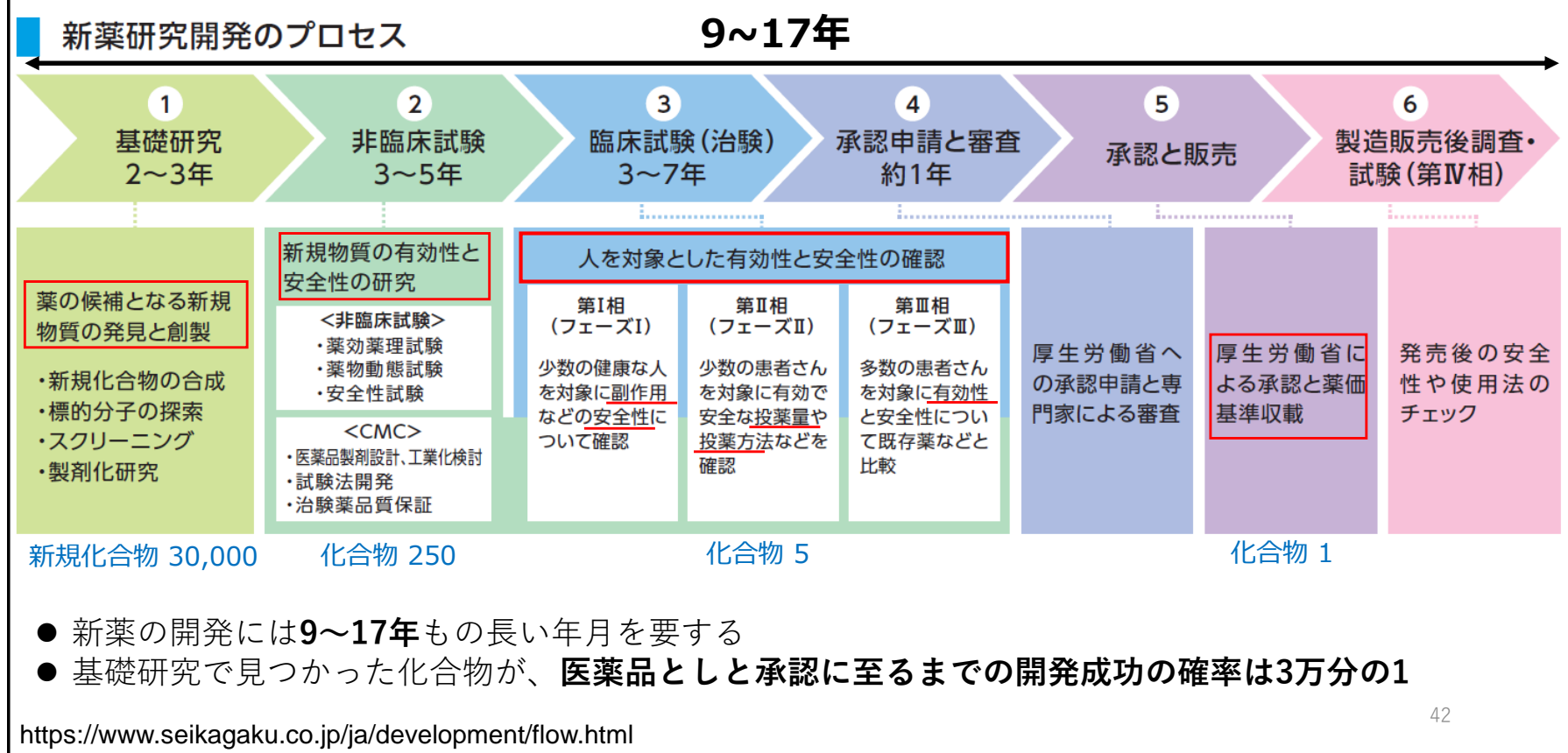
遺伝子変異部位と薬剤の効果

KIT遺伝子変異 GIST

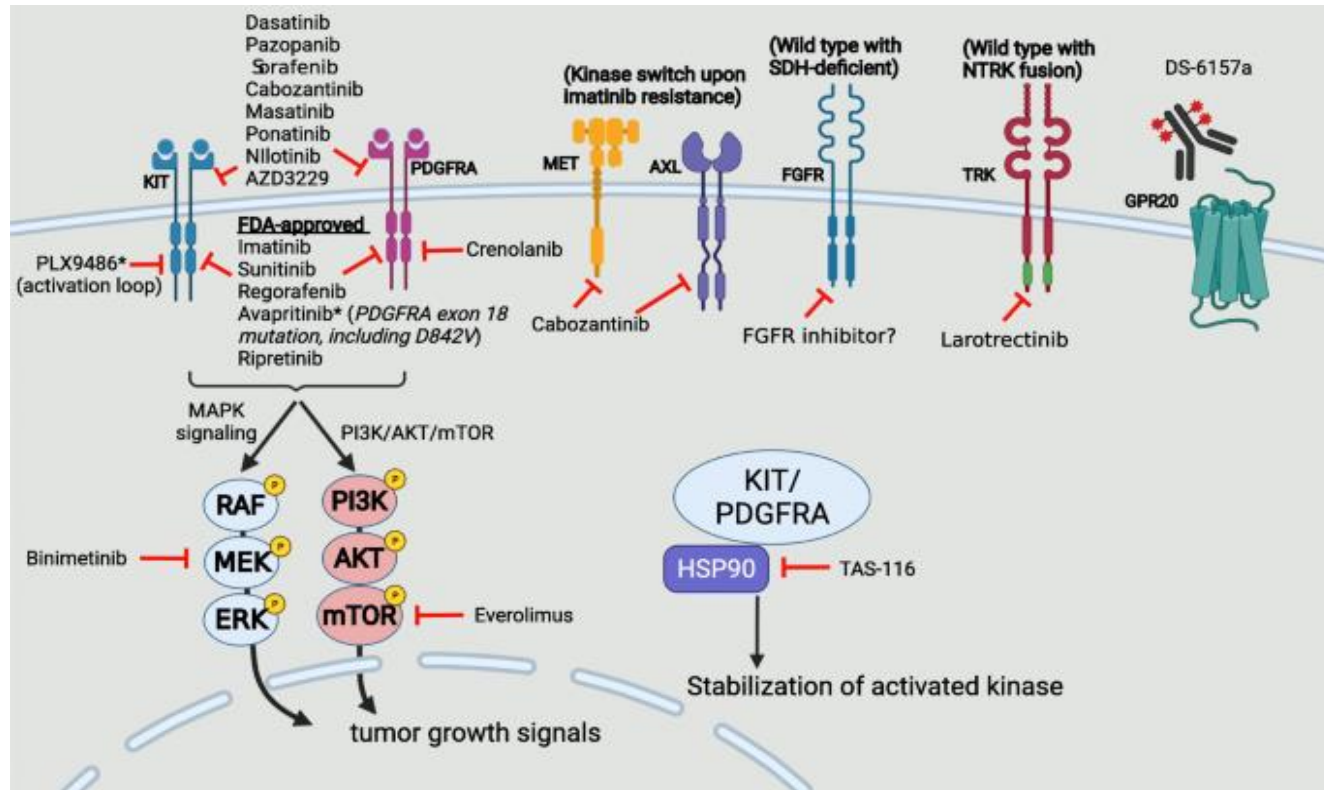
PDGFRA遺伝子変異 GIST



新しい薬が誕生するまで（臨床試験）



GISTの治療薬



現在まで様々な薬剤の臨床試験が行われている

現在進行中の臨床試験（海外）TKI

Trials	Phase	Drug	Control Arm	Population	line
NCT04409223	III	Famitinib	Sunitinib	Metastatic and/or unresectable GIST. Second line after imatinib failure	2
NCT05208047	III	2experimental arms: Bezuclastinib plus sunitinib, Bezuclastinib	Sunitinib	Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 1 line including imatinib	2
NCT04595747	II	Regorafenib		Metastatic and/or unresectable SDH-deficient GIST. No prior treatment required.	1
NCT04193553 (LENVAGIST)	II	Lenvatinib		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 2 lines including imatinib, and sunitinib	3~
NCT05160168	I / II	THE630		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 1 line including imatinib	2~
NCT05489237	I	IDRX-42		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 1 line including imatinib	2~
NCT03594422	I	Olverembatinib		Metastatic and/or unresectable GIST with primary resistance to imatinib.	2~

現在進行中の臨床試験（海外） Immunotherapy

Trials	Phase	Drug	Control Arm	Population	line
NCT05152472 (ATEZOGIST)	II	Atezolizumab + imatinib	Imatinib	Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 3 lines including imatinib, sunitinib and regorafenib	4~
NCT04258956 (AXAGIST)	II	Axitinib + avelumab		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 2 lines including imatinib, and sunitinib	3~
NCT02834013	II	Ipilimumab + nivolumab		Metastatic and/or unresectable solid tumor, after failure of standard therapies.	5~
NCT03475953 (REGOMUNE)	I / II	Regorafenib + avelumab		Metastatic and/or unresectable solid tumor, after failure of standard of care	5~
NCT04000529	Ib	TNO155 +Spartalizumab	Ib	Metastatic and/or unresectable solid tumor, after failure of standard therapies.	5~
NCT03609424	Ib/II	Spartalizumab (PDR001) + imatinib		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 3 lines including imatinib, sunitinib and regorafenib	4~

現在進行中の臨床試験（海外） Chemotherapy, other

Trials	Phase	Drug	Control Arm	Population	line
NCT03556384	II	Temozolomide		Metastatic and/or unresectable SDH-deficient GIST. No prior treatment required	1
NCT03944304	II	Paclitaxel		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 3 lines including imatinib, sunitinib and regorafenib	4~
NCT04006769	I	Entacapone + imatinib		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 2 lines including imatinib, and sunitinib	3~
NCT03411915	I	Tidutamab		Metastatic and/or unresectable GIST. After at least 2 lines including imatinib, and sunitinib	3~
NCT05245968 (CHAPTERGI ST-101) Japan	I	Pimipespib (TAS-116) in Combination with Imatinib		Metastatic and/or unresectable GIST. After imatinib.	2

各国における低分子医薬・抗体医薬の試験数の年次推移（希少がん）2010～

	Country	Start Year											2022	
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020		2021
低分子医薬 Small Molecule	United States	143	124	133	140	152	135	129	162	143	131	151	188	24
	France	23	29	47	51	64	42	45	51	49	47	51	55	1
	China	12	15	20	30	21	23	30	39	43	68	107	115	8
	Germany	19	25	59	39	57	48	46	45	47	49	48	45	
	Italy	21	30	49	42	60	38	42	41	41	41	40	67	1
	Spain	14	27	37	34	50	33	43	49	46	42	46	55	1
	United Kingdom	28	35	44	42	47	37	38	45	41	36	40	42	
	Japan	21	26	40	35	29	32	33	36	32	39	34	48	2
	Canada	28	25	36	39	36	32	34	38	38	27	39	33	1
	Korea	14	12	22	29	27	24	23	28	32	47	34	48	2
	Australia	20	14	26	30	22	29	29	27	35	32	37	34	1
	Netherlands	16	14	36	19	37	34	30	19	20	19	20	17	
	India	6	11	11	14	17	9	4	11	15	22	23	16	1
	Thailand	2	2	6	10	7	3	3	6	8	3	4	3	
	Iran			1	1	2	2	3	1	2	3		1	
	抗体医薬 Monoclonal Antibody	United States	44	42	45	42	43	83	105	151	163	156	149	169
France		13	10	21	15	15	23	32	45	47	50	49	54	1
Spain		9	8	15	15	17	17	32	47	47	42	45	56	1
Italy		8	8	21	16	17	18	30	30	34	31	38	67	1
Germany		9	7	23	10	16	21	25	36	41	36	41	44	1
China		3	3	4	3	2	7	9	16	20	52	82	103	4
Canada		14	9	18	9	9	20	22	23	40	26	35	36	
United Kingdom		8	6	11	17	16	24	16	30	39	32	31	29	
Japan		7	7	9	6	8	17	16	32	28	24	29	40	2
Australia		9	5	9	6	7	17	20	22	29	27	36	34	
Korea		5	3	6	4	6	12	12	17	28	39	38	41	2
Netherlands		5	4	13	8	10	14	17	13	23	19	18	20	
Thailand		2	1	4	1	2	1	3	6	9	7	5	5	
India		2	1	2		1		1	6	9	10	8	5	
Iran							1		1	1	10	1	2	
リポソーム製剤 Small Molecule With Liposomal Delivery System		United States	33	18	26	34	32	36	35	34	38	23	46	38
	Germany	7	5	16	4	9	6	5	8	10	14	16	8	
	France	5	7	11	7	9	4	4	5	15	12	15	12	1
	China	1	1	7	7	7	4	4	11	9	16	19	18	3
	United Kingdom	8	8	12	9	12	3	10	8	10	9	13	4	
	Canada	10	5	6	8	8	10	4	8	10	7	14	9	
	Italy	7	3	12	6	7	4	2	3	13	10	13	10	
	Spain	4	5	6	5	7	2	5	4	12	10	15	11	
	Australia	8	2	4	7	6	6	4	4	9	9	12	6	
	Korea	2		2	3	5	2	4	3	11	17	12	7	
	Japan	2	2	4	4	5	5	2	7	10	6	9	5	
	Netherlands	4	2	12	2	7	4	4	4	2	5	8	3	
	India	2	2	2	2	2	4	1	1	4	2	10	6	1

低分子2021年

アメリカ 188

中国 115

日本 48

抗体2021年

アメリカ 169

中国 103

日本 40

リポソーム製剤2021年

アメリカ 38

中国 18

日本 5

すべての薬剤の試験はアメリカが最も多いが、2019年以降中国が増加

希少がんの国別臨床試験数（2010年～2022年3月時点）

● GISTの臨床試験数（2010年～2022年3月）

米国54、フランス26、韓国20、スペイン・ドイツ19、中国18、オランダ17、イタリア15、イギリス12、カナダ11、**日本8**

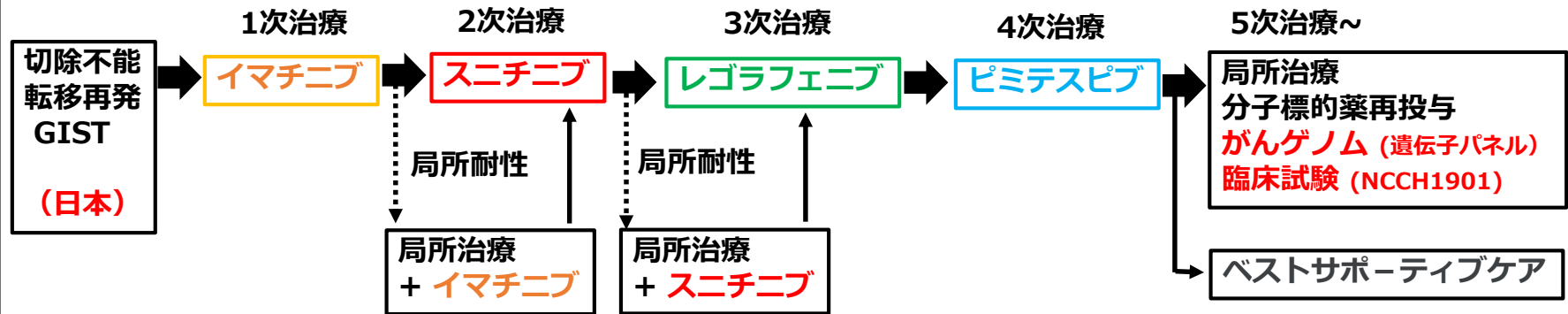
試験数のカウント

Original Disease Name	Country														Total
	Australia	Canada	China	France	Germany	India	Iran	Italy	Japan	Korea	Netherlands	Spain	Thai	United Kingdom	
Well Differentiated Functioning Endocrine Carcinoma Of Pancreas And Digestive Tract	12	29	45	22	13	1	0	12	11	26	6	20	4	21	129
Squamous Cell Carcinoma With Variants Of Kidney	19	14	15	40	16	5	0	17	15	17	7	29	4	19	118
Squamous Cell Carcinoma Spindle Cell Type Of Kidney	19	14	15	40	16	5	0	17	15	17	7	29	4	19	118
Infiltrating Duct Carcinoma Of Prostate	20	18	8	24	17	0	0	15	8	13	6	26	0	27	150
Vascular Sarcomas	14	26	15	26	17	1	0	15	8	7	14	16	2	14	154
T Cutaneous Lymphoma	9	10	5	29	22	3	0	23	17	7	9	29	0	23	136
Ewing'S Sarcoma	13	18	8	35	22	2	0	28	6	2	14	24	1	27	120
Ewing'S Sarcoma Of Soft Tissue	13	18	8	35	22	2	0	28	6	2	14	23	1	27	120
Astrocytic Tumours Of CNS	8	21	6	22	9	2	0	14	5	1	16	12	0	13	184
Mantle Cell Lymphoma	23	21	13	36	34	4	1	32	20	24	14	30	2	26	30
Other High Grade Sarcomas	12	25	19	30	16	1	0	23	6	7	9	22	0	16	118
Adenocarcinoma With Variants Of Gallbladder	16	11	24	24	27	4	0	23	22	22	12	22	1	22	68
Squamous Cell Carcinoma With Variants Of Stomach	10	12	29	22	14	1	0	17	15	13	11	25	1	20	104
Large Cell Carcinoma Of Lung	10	17	22	22	17	4	1	11	9	9	6	17	5	20	91
Well Differentiated Not Functioning Endocrine Carcinoma Of Pancreas And Digestive Tract	9	13	10	26	15	1	0	23	6	9	12	19	2	17	68
Precursor B-lymphoblastic Leukaemia/Lymphoblastic Lymphoma	15	6	41	14	23	19	2	18	15	5	17	14	1	21	15
Gastrointestinal Stromal Sarcoma	5	11	18	26	19	2	0	15	8	20	17	19	0	12	54
Embryonal Tumors Of CNS	11	21	5	14	14	1	0	9	2	1	6	10	0	10	121
Adenocarcinoma With Variants Of Bladder	9	15	8	18	9	0	0	9	4	8	7	13	0	13	101
Adenocarcinoma With Variants Of Oesophagus	7	5	10	22	16	3	1	6	3	8	15	4	1	23	82

日本のドラッグ・ラグ、ドラッグ・ロス問題

- 日本のドラッグラグは解消されつつあったが、近年再燃している
- **リプレチニブ、アバプリチニブ**に関しては、日本に拠点のない米国のベンチャー企業が開発した薬で、日本で治験を開始する予定なし
- 日本は海外に比べると薬価が安いいため、製薬企業がグローバル治験を進める場合でも、**アジア**の中では利益の大きい**中国**や**韓国**で治験を進めることも増えている
- 特に有効性の高い薬の開発は、米国内だけで治験を進めてFDA（米国食品医薬品局）が承認する流れ
- 有効な薬剤が日本で使えない（ドラッグ・ラグやドラッグ・ロス）
- 希少がんは、さらに患者数が少ないことから、製薬会社も積極的な治療薬開発をしない

日本ですべての薬剤耐性になったらどうすればいいの？



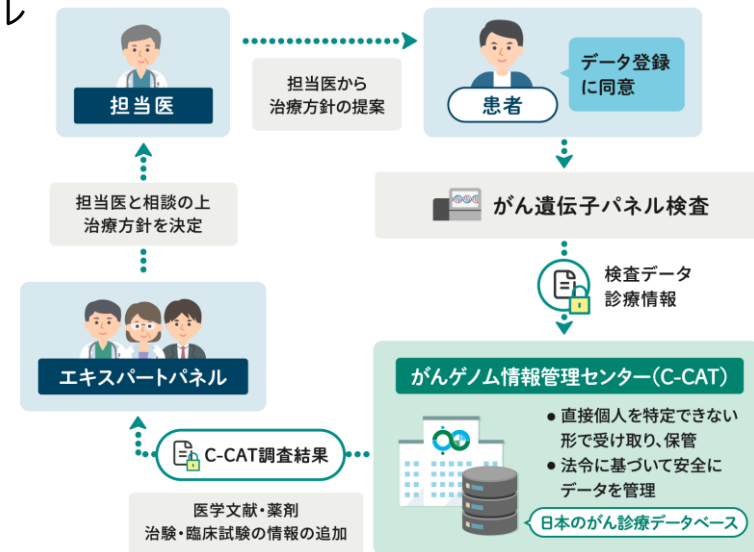
がんゲノム医療 (がん遺伝子パネル検査)

- **適応**：標準治療がない、もしくは
治療終了した進行再発固形がんて全身状態のよい方 (治療終了が見込まれる患者を含む)
- **検査が受けられる施設 (2024/3/1現在)**
 - がんゲノム医療中核拠点病院 13カ所
 - がんゲノム医療拠点病院 32カ所
 - がんゲノム医療連携病院 219カ所

がん遺伝子パネル検査

- **検体**：腫瘍組織（または血液）で1人1回だけ
- **遺伝子パネル検査（保険承認 2019年6月～）**
 - OncoGuide NCCオンコパネルシステム
 - FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル
 - FoundationOne Liquid CDxがんゲノムプロファイル
 - Guardant 360CDx (2023/7月～)
- **検査**：結果が出るまで4～6週間

	OncoGuide™ NCCオンコパネル システム	FoundationOne® CDxがんゲノム プロファイル	FoundationOne® Liquid CDx がん ゲノムプロファイル	Guardant 360®
検査対象 遺伝子数	治療の標的となりうる、もしくはがんと密接に関連した遺伝子			
	114	324	324	74
検体	腫瘍+血液	腫瘍	血液 リキッドバイオプシー	血液 リキッドバイオプシー
検査の タイミング	標準治療終了後			



51

https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/knowledge/c_cat/data.html

がん遺伝子パネル検査実施状況 (2019/6/1-2023/12/24)

がんゲノム情報管理センター(C-CAT)登録数累計



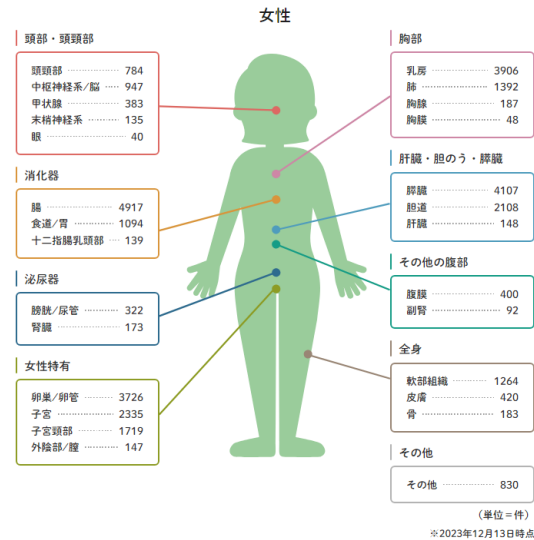
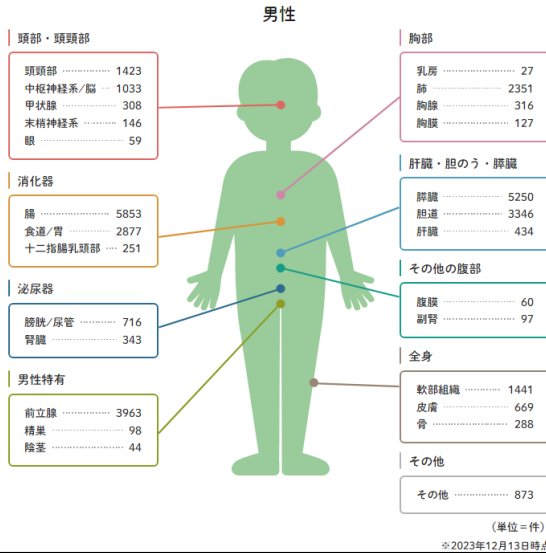
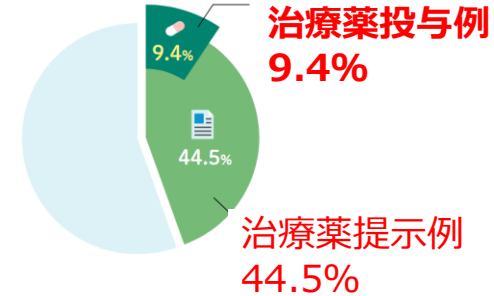
保険診療開始の2019年6月1日から
2023年12月24日まで

67,630
人

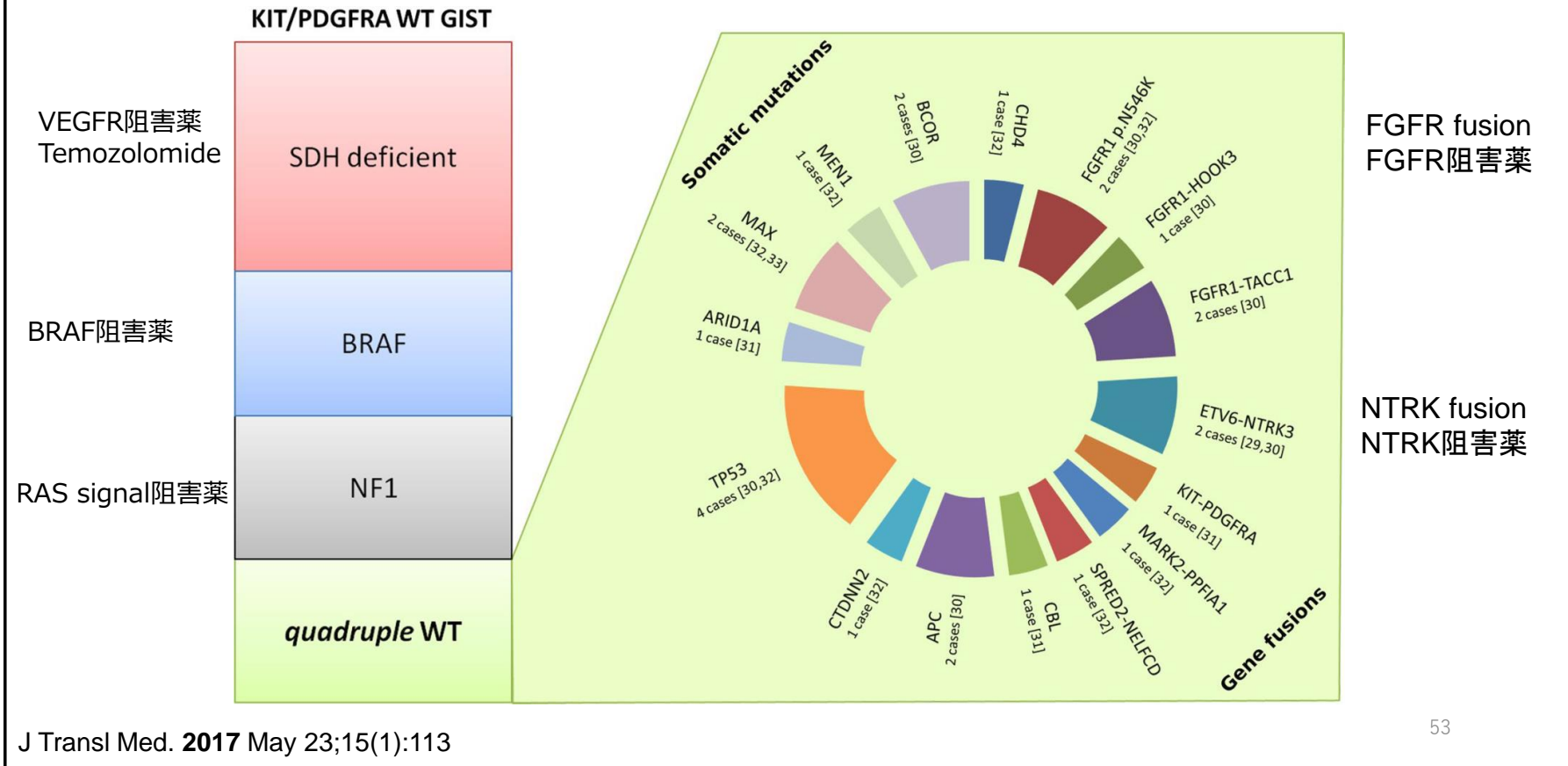
エキスパートパネル総数

30,822 症例

※2019年6月1日以降2022年6月30日までにC-CAT調査結果が返却された症例のうち、臨床情報収集項目Ver1.2.1以降の症例（当該項目未入力の場合を除く）



野生型GISTは、様々な遺伝子変異が含まれる

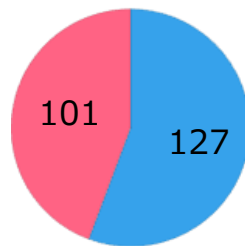
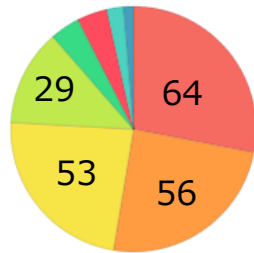


J Transl Med. 2017 May 23;15(1):113

53

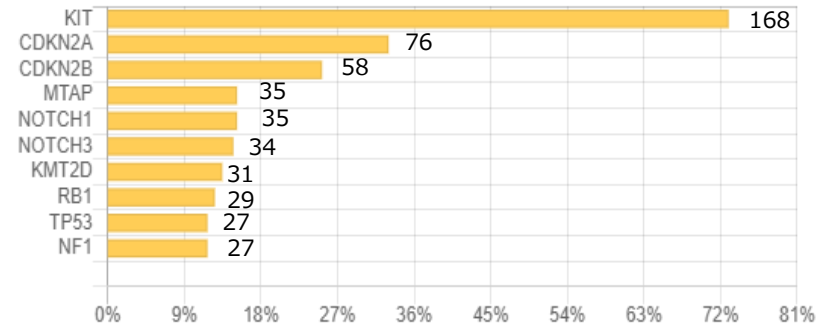
GISTのC-CAT登録例について (2019/6/1-2023/12/14)

● 2023/12/18現在 GIST228例



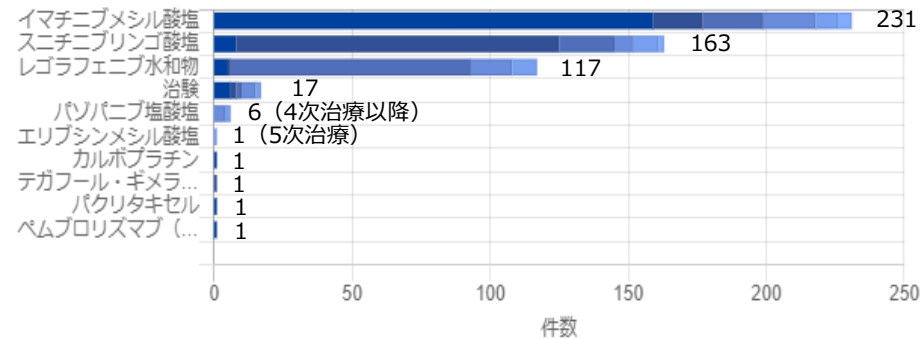
遺伝子

遺伝子



薬剤 (治療ライン別-EP前後集計)

1次 2次 3次 4次 5次以降 不明



https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/use/index.html

NCCH1901試験（受け皿試験）医薬品リスト2024/1/4

	分類	一般名	販売名	製造販売業者等	小児	備考	登録状況
	ALK 阻害薬	セリチニブ	ジカディア錠 150mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録終了
	BCR/ABL 阻害薬	イマチニブメシル酸塩	グリバック錠 100mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録中
	mTOR 阻害薬	エボロリムス	アフィニール錠 2.5mg/5mg アフィニール分散錠 2mg/3mg	ノバルティス ファーマ株式会社	対象	無償提供	登録中
	BRAF 阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩	タフィンラー-カプセル 50mg/75mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録終了
	MEK 阻害剤	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠 0.5mg/ 2 mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録終了
	マルチキナーゼ阻害薬	パソパニブ塩酸塩	ヴォトリント錠 200mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録中
併用療法	BRAF 阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩	タフィンラー-カプセル 50mg/75mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録終了
	MEK 阻害剤	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠 0.5mg/ 2 mg				
	マルチキナーゼ阻害薬	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル 50mg/150mg/200mg	ノバルティス ファーマ株式会社	対象	無償提供	登録中
	JAK 阻害剤	ルキソリチニブリン酸塩	ジャカビ錠 5mg/10mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録中
	MET 阻害剤	カブマチニブ塩酸塩水和物錠	タブレクタ 150mg/200mg	ノバルティス ファーマ株式会社	—	無償提供	登録中
	ALK 阻害薬	アレクチニブ塩酸塩	アレセンサカプセル 150mg	中外製薬株式会社	対象	無償提供	登録中
	抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体	トラスツマブ（遺伝子組換え）	ハーセプチン注射液 150mg	中外製薬株式会社	—	無償提供	登録終了
	PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	テセントリク点滴静注 1200mg	中外製薬株式会社	—	無償提供	登録終了
	チロシキナーゼ阻害剤	エヌトレクチニブ	ロスリートレカプセル 100mg/200mg	中外製薬株式会社	対象	無償提供	登録中
	ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体	ニボルマブ（遺伝子組換え）	オプジーボ点滴静注 240mg	小野薬品工業株式会社	—	無償提供	登録終了
併用療法	BRAF 阻害剤	エンコラフェニブ	ビラフトヒカプセル 50mg	小野薬品工業株式会社	—	無償提供	登録終了
	MEK 阻害剤	ビメチニブ	メクトビ錠 15mg	小野薬品工業株式会社	—	無償提供	
	チロシキナーゼ阻害剤	クリゾチニブ	ザーコリカプセル 200mg/250mg	ファイザー株式会社	—	無償提供	登録中
	チロシキナーゼ阻害剤	ポナチニブ塩酸塩錠	アイクルシグ 15mg	大塚製薬株式会社	—	無償提供	登録中
	CDK4/6 阻害剤	アバマシクリブ	ヘージニオ錠 50mg/100mg/150mg	日本イーライリリイ株式会社	—	無償提供	登録中
	PRAP 阻害剤	ニラバブ	ゼジュラ錠 100mg	武田薬品工業株式会社	—	無償提供	登録中
	FGFR 阻害剤	ベミガチニブ	ベマジール錠 4.5mg	インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社	—	無償提供	登録中

□ がんゲノム検査結果からのGIST薬剤候補

● KIT遺伝子変異

- ・ イマチニブ
- ・ ニロチニブ
- ・ ポナチニブ
- ・ パソパニブ

● BRAF遺伝子変異

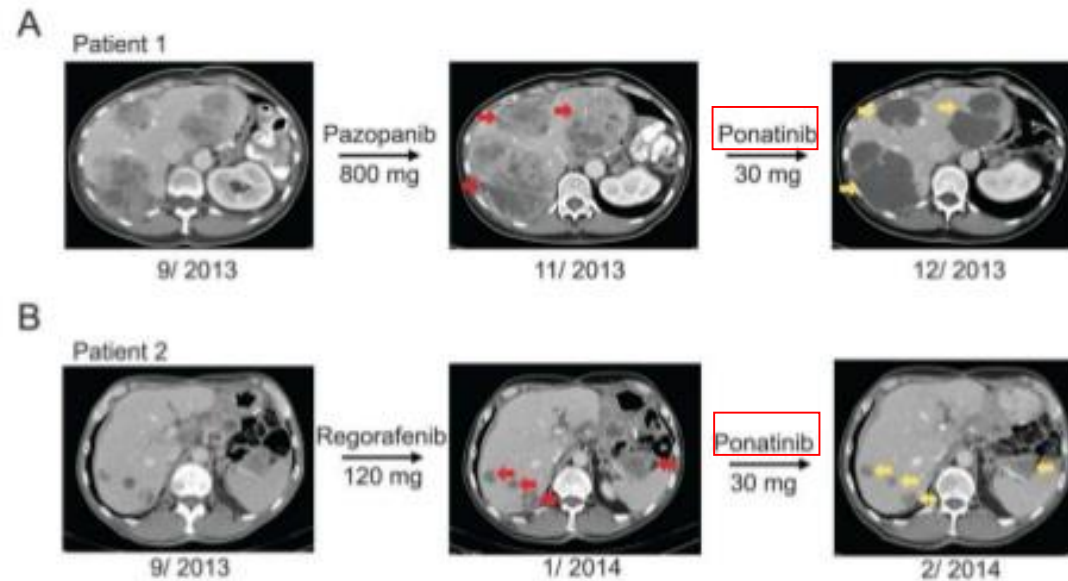
- ・ BRAF阻害薬+MEK阻害薬

● その他

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190104>

Ponatinib

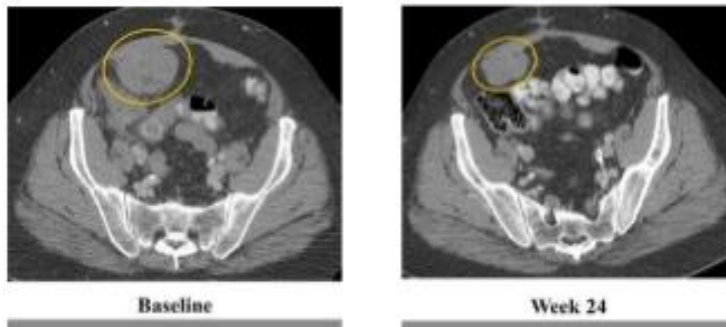
Ponatinib in c-Kit ex17 mutations (D816V N822V)



Garner, A. P., Gozgit, J. M., Anjum, R., Vodala, S., Schock, A., Zhou, T., ... Rivera, V. M. (2014). Ponatinib Inhibits Polyclonal Drug-Resistant KIT Oncoproteins and Shows Therapeutic Potential in Heavily Pretreated Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Patients. *Clinical Cancer Research*, 20(22), 5745–5755. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1397>

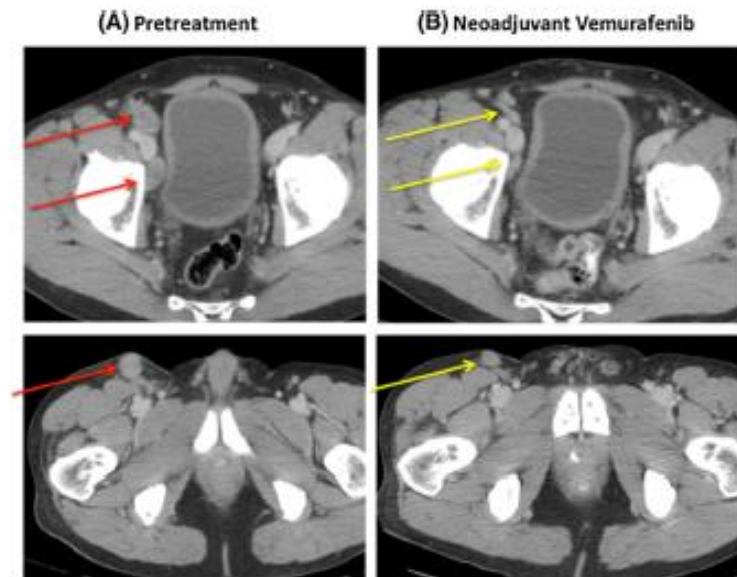
BRAF遺伝子変異 GIST

BRAF Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor: First report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance



This is the first patient with GIST and a V600E BRAF mutation whose tumor showed regression while receiving treatment with a BRAF inhibitor.

Falchook GS. *Oncotarget*, 2012



Ann Surg Oncol. 2014 June ; 21(6): 2059–2067.

希少がん医療の問題点

- 情報の不足

→国立がん研究センターの希少がんセンターで情報提供

- 不適切な診断

→病理診断のコンサルテーション

- 医療者の経験の不足

→専門病院と連携、セカンドオピニオン

- 基礎研究・臨床研究の不足で治療薬が少ない

→がんゲノム（遺伝子パネル解析）

→MASTER KEY project

で治療薬の可能性を

がんと言われたら情報の入手先は？

- **正確ながんの情報を入手する**

→がん情報サービスは、国立がん研究センターが運営しているウェブサイト
<https://ganjoho.jp/public/index.html>



- **担当医の説明をよく聞き、治療について相談する**

→納得がいかない場合、セカンドオピニオンを検討する

- **がん相談窓口を利用する**

→がん相談支援センターを利用する

がんの情報サイト

- **がんと診断されたあなたに知ってほしいこと**（がん情報サービス）
https://ganjoho.jp/public/dia_tre/anatani_shitte_hoshiikoto/index.html

がん情報サービス

ganjoho.jp

- **がん病名から情報を探す**（がん情報サービス）
<https://ganjoho.jp/public/cancer/index.html#tab-list1>

- **地域のがん情報**（がん情報サービス）
<https://ganjoho.jp/public/institution/prefectures/index.html>

- **お住いの地域から病院を探す**（がん情報サービス）
https://hospdb.ganjoho.jp/kyoten/kyotensearch?_gl=1*d9652y*_ga*MTE4MzMxNDQ0OC4xNjkyNDk5Mzc0*_ga_8PZBXMD06W*MTcwODgyOTU4OS4yNi4xLjE3MDg4MzE3NTIuMzIuMC4w

- **がん相談支援センター**（がん情報サービス）
<https://ganjoho.jp/public/institution/consultation/cisc/cisc.html>



公益財団法人

日本対がん協会

Japan Cancer Society

- **がん相談ホットライン**（日本対がん協会）
https://www.jcancer.jp/consultion_and_support/%E3%81%8C%E3%82%93%E7%9B%B8%E8%AB%87%E3%83%9B%E3%83%83%E3%83%88%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3

希少がんの情報サイト

- 国立がん研究センター希少がんセンター さまざまな希少がんの解説
<https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/rcc/about/index.html>



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

さまざまな希少がんの解説

- 日本希少がん患者会ネットワーク
<https://rarecancersjapan.org/>



一般社団法人
日本希少がん患者会ネットワーク

Rare Cancers
J A P A N

- オンコロ
<https://oncolo.jp>

オンコロ がんと・ひとを・つなく

がんの種類 ▶

ニュース ▶

臨床試験 ▶

リサーチ ▶

体験談/患者会 ▶

オンコロとは ▶

全国のがんイベント ▶

「がん」に関する用語辞典 ▶

がんと診断されたら知っておくべきこと

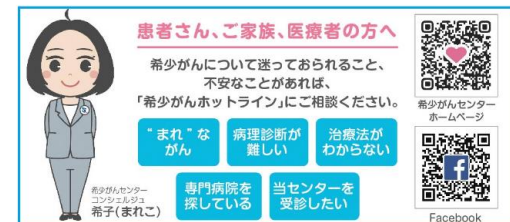
お役立ち情報

全国の希少がんホットライン

- 国立がん研究センター中央病院 全国の希少がんホットライン
<https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/rcc/hotline/index.html>
- 東北地方（東北大学病院）
<https://www.cancercenter.hosp.tohoku.ac.jp/cmcc/hotline.html>
- 北海道、関東、中国、四国地方（国立がん研究センター中央病院）
https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/support/physician_referral_service/hotline/index.html
- ・ 中四国地方（岡山大学病院 開設予定）
https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id1119.html
- 中部地方（名古屋大学附属病院）
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/hospital/departments/rare-cancer-c>
- 近畿地方（大阪国際がんセンター）
<https://oici.jp/hospital/department/rarecancer/>
- 九州地方（九州大学病院）
<https://www.gan.med.kyushu-u.ac.jp/center/department/kishogan>



「希少がんホットライン」カード（表）



GISTの診断・治療のポイント（まとめ）

- GISTの診断はKITおよびDOG1蛋白発現を確認する。KIT陰性GISTでは遺伝子変異解析を考慮する。
- 根治できるのは外科切除のみである。
- 術後の再発予防は、グリベック3年内服が標準治療である。今後、5年内服になると予想される。
⇒ただし、PDGFRA遺伝子exon18 (D842V)、野生型は効果なし。
- 転移・再発GISTの治療は、薬物治療である。
 - ・ グリベック、スーテント、スチバーガ、ジェセリの順で治療する。
⇒薬剤耐性ならがんゲノムでパネル検査⇒治験参加
 - ・ 海外では、4次治療としてRipretinib、PDGFRA遺伝子exon18変異にavapritinib 使用できるが、日本では承認なし。現在、使用できる見込みがない（ドラッグ・ロス）⇒ 国も問題提起
 - ・ 現在、免疫療法は臨床試験中だが有効性は確認されていない。
 - ・ 局所治療（薬剤投与中の手術、肝局所治療、放射線治療）は、GIST専門医の意見を聞く。
- 薬物治療を成功させるためには、患者さんの医療に参加する姿勢、有害事象のセルフケアも大切。

参加者へのメッセージ

- GISTは希少がんであり、適切な**情報収集が重要**です。
- 治療に困ったら**希少がんセンター**や**セカンドオピニオン**を利用しましょう。
- 最後にあきらめない。同じ患者さんは全国にたくさんいます。
- GISTERS**や**Rare Cancer Japan**など**多くの患者会もあります**。
一人で悩まず相談しましょう。