

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的診療のガイドライン作成プロジェクト会議  
議事録

日時：平成31年8月3日（土） 9：00～12：00

場所：TKP 東京駅セントラルカンファレンスセンター 12階 カンファレンスルーム 12C

出席者（委員）

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

岡野 晋（国立がん研究センター東病院 頭頸部内科）

加藤 俊介（順天堂大学医学部 腫瘍内科学）

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

土原 一哉（国立がん研究センター 先端医療開発センター トランスレーショナルインフォマティクス分野）

寺島 慶太（国立成育医療研究センター 小児がんセンター脳神経腫瘍科）

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科）

檜山 英三（広島大学病院 小児外科第一外科）

平沢 晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座 臨床遺伝子医療学分野）

細井 創（京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 小児科）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

谷田部 恭（国立がん研究センター 中央病院 病理診断科）

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

協力者

五十嵐 中（横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット）

オブザーバー

栗本 景介（名古屋大学 消化器外科2）

片山 晴一（金原出版）

・プロジェクト概要説明・進捗状況報告

進捗報告、実施体制について説明。

・ガイドライン draft について概要説明

・ガイドライン名称

①：11、②：1（加藤先生）、③なし、④：1（細井先生）、⑤：1（岡野先生）、⑥：1（小寺先生「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」）

①と⑥で voting 行い、⑥に決定。英語名も変更予定。

・MMR パートの CQ について前回の voting の結果を確認

Q. I 版作成時から新たなエビデンスが出て変更が必要になった箇所はあるか。(土原先生)

A. 特にない。パブコメから大きな変更点はなかった。(三島先生)

・cMMRD については追記が必要である。(寺島先生)

⇒cMMRD の項を寺島先生に追記していただく。

・「家族性腫瘍」⇒「遺伝性腫瘍」に「二次的所見」⇒「germline findings いわゆる二次的所見」に変更が必要。「変異」については初出のところに「変異 (病的バリエント)」と変更するのが良いのではないか。(平沢先生)

⇒用語についてのサイドメモを平沢先生に追記していただく。

・dMMR-CQ に対する voting は evidence が新たに出てきていない事を鑑み、次回改訂時には再 voting が必要であるが、今回は endorse する方針となった。

#### ・Voting

・委員 16 票での投票

・4.1-1「*NTRK* 融合遺伝子と相互排他的な遺伝子異常を有する固形がん患者では、*NTRK* 融合遺伝子検査は」: NR

Q. 相互排他的の定義をどうするか。(谷田部先生)

A. 定義することは難しい。現在のところ相互排他的と考えられている遺伝子のみ列記している。(内藤先生) 悪生黒色腫・大腸がん *RAF* を追記する。(吉野先生)

SR: 0

R: 0

ECO: 6 (平沢・三島・谷田部・土原・加藤・高野)

・エビデンスが出てこない。相互排他的といえるかどうか分からないと考える。(土原先生)

・MMR と同様に頻度情報を国内のものをしっかり作っていく予定である。(吉野先生)

NR: 10

・4.1-2「*NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、*NTRK* 融合遺伝子検査を」: SR

Q. 質問の文章について「特に *ETV6-NTRK* 融合遺伝子検査」と記載する必要があるか。(加藤先生)

A. 高頻度に検出されている融合遺伝子が *ETV6-NTRK* であるため記載した。(内藤先生)

⇒削除することとなった。

SR: 16

R: 0

ECO: 0

NR: 0

・4.1-3「上記以外のすべての転移・再発固形がん患者で、*TRK* 阻害薬の適応を判断するために *NTRK* 融合遺伝子検査を行うことを」: R

Q. 4.1-2 と 4.1-3 の位置づけはどのような事を想定しているのか。(土原先生)

A. 頻度により推奨度が変わる可能性があるため CQ を別に作成した。(吉野先生)

Q. 検査をする時期についてはどのように考えているか。(細井先生)

A. 検査実施時期については別の CQ として項目立てている。(内藤先生)

SR : 7

R : 7

ECO : 2 (細井・前田)

- ・「行わない」という判断が間違いと考えられることを懸念する。(前田先生)
  - ・費用面・頻度面を考慮し、主治医・患者の判断でよいと考える。(細井先生)
  - ・臨床的な背景によって対象患者を除外しない、できないというメッセージを入れたほうが良い(不明)
- ⇒このような意見があったことを CQ 内に記載する。

NR : 0

・4.2「根治治療可能な固形がん患者に対しても、NTRK 融合遺伝子の検査を」

Q. この CQ に対するエビデンスについて本文に記載があるか。(土原先生)

A. エビデンスが乏しいため、本文に記載していない。(内藤先生)

この領域こそ必要な領域と考えている。小児腫瘍の場合、TRK 阻害薬投与により臓器温存できる可能性がある。(吉野先生)

癌種より治療方針が変わる可能性がある。(細井先生)

根治治療をどの様に考えるのかという点が重要である。(加藤先生)

この CQ に対して頻度情報を考慮しなければいけないのではないか。(寺島先生)

⇒高頻度とその他に分けて voting する。

・早期がんを含めるとガイドラインの名称と合わない。(平沢先生)

⇒ガイドライン名を変更するかどうか検討し、ガイドライン名は変更せず、CQ を「早期がん」ではなく「根治治療可能な固形がん」と変更する方針となった。

・有効性については頻度情報とは関連ない。この CQ は頻度により分けて voting する必要はないのではないか。(谷口先生)

・高頻度-R

SR : 8

R : 7

ECO : 1 (谷田部)

・絶対的に再発しないような疾患に対しても推奨するかというと、必要ない可能性がある。

NR : 0

・低頻度-ECO

SR : 1 (吉野)

・効果を考慮するとやるべきである。

R : 4 (内藤・谷口・三島・池田)

ECO : 10

NR : 1 (土原)

・この文言では胃癌も大腸癌もしないといけない状況になってしまう。

・「標準治療が確立されていない」という文言を追加してはどうか。(前田先生)

・小児領域では標準治療があったとしても、長期的な影響が及ぶ可能性がある。それであれば TRK 阻害薬の長期的な影響はまだ不明であるが、選択肢となり得る。(寺島先生)

⇒文中に記述追加する。

・4.3 「標準治療開始前あるいは標準治療中から NTRK 融合遺伝子の検査を行うことを」-SR

Q. Acquired の evidence はないという認識で良いか。(檜山先生)

A. Mutation については耐性機序として報告があるが、fusion についてはない。(内藤先生) Acquired について文献的考察を本文内に追加する。

Q. 将来 Liquid biopsy でできるようにならないか。(細井先生)

A. 出来る様になるみこみ。ただし、来年承認されるものについては NTRK 1 のみである。もう少し先になる。(吉野先生) 文献的考察や今後への期待について文中に記載する。

SR : 12

R : 3 (小寺・細井・加藤)

ECO : 1 (前田)

・やらなくてもよい場合を考慮している。

NR : 0

・5.1 「TRK 阻害薬の適応を判断するために、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を」

・現在のパネルの限界 (どのパネルで NTRK がどこまで測定出来るのか) については本文に付記する必要がある (表として追加)。NCC オンコパネルと F1 については記載する必要があるのではないか。

⇒分析学的妥当性=個々のパネルについてではなく、NTRK1-3 が測定できるという文言を追記する。

SR : 15⇒16

R : 1 (平沢) ⇒SR

・MMR との文言を比較しており R とした。

ECO : 0

NR : 0

・5.2a 「NTRK 融合遺伝子の検査法として FISH を」-NR

・一部の inversion は検出できない可能性がある。(谷田部先生)

Q. Fusion partner は問わず FISH で測定することは出来るのか。(寺島先生)

A. 離れていれば検出できる。Inversion では距離がなく検出しにくい。(谷田部先生)

SR : 0

R : 0

ECO : 0

NR : 16

・5.2b 「NTRK 融合遺伝子の検査法として PCR を」-推奨度なし

Q. NGS でない PCR のみの kit はあるか。(土原先生)

A. 開発中のものがある。(吉野先生)

・OncoPrint も PCR に入る可能性がある。(谷田部先生)

⇒谷田部先生にコメント追記していただく。

SR : 0

R : 0

ECO : 10

NR : 6 (内藤・池田・前田・小寺・寺島・加藤)

・5.2「NTRK 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、FISH あるいは PCR による NTRK 融合遺伝子（特に ETV6-NTRK3 融合遺伝子）検査を」-ECO

Q. ETV6 の逆位の頻度はどの程度か。(土原先生)

A. まれである。(谷田部先生)

SR : 0

R : 10

ECO : 6 (吉野・平沢・前田・小寺・細井・寺島)

NR : 0

・5.2 では Screening の結果陽性でなかった場合の再検査の有無（対処）を記載する必要がある。(谷田部先生)

・5.3「TRK 阻害薬の適応を判断するために IHC を」-

・ Screening-R

・頻度が低いと検査に出さなくなる。Screening 検査の意義を考慮しなければならない。癌種毎の頻度と発生率との表があると望ましい。(谷田部先生)

・企業が data を持っている可能性がある。⇒問い合わせ。(内藤先生)

Q. IHC 陽性となった場合の NGS 陽性率はどうか。(土原先生)

A. 使用する抗体によりかなり異なる。また、検討されている症例数も少ない。(内藤先生)

・アルゴリズムの optional の部分はどうか。(谷口先生)

⇒検討し optional は削除する方針となった。

・肺がんでは臨床背景によって検査を行わないことを推奨しないとしている。(谷田部先生)

・小児腫瘍の場合には頻度の低い腫瘍はデータがないため、今後やっていると永遠にわからない。(寺島先生)

SR : 2 (檜山・谷田部)

・頻度が低い癌ほど強く推奨していかないと、今後わからないままになってしまう。(谷田部)

R : 11

ECO : 3 (吉野・細井・前田)

・ベストな抗体が現時点ではバリデイトされていない。(吉野先生)

NR : 0

・アルゴリズムでは陰性だったときに追加検査は推奨しないという事になっているが、検査の限界等のことを付記する必要がある。(谷口先生)

・治療判断のための-NR

Q. Amp と fusion で効果が違うと効果が違うが、amp で IHC 陽性となりうるのか。(加藤先生)

A. データがない。類似例として ALK では amp で IHC 陽性はまれである。(谷田部先生)

Q. Mutation と fusion の違いあるか。(寺島先生)

A. Mutation では症例により overexpression であったという報告はある。(谷田部先生)

SR : 0

R : 0

ECO : 1 (寺島)

・癌種によってはわざわざ NGS しなくても良い。TAT を考慮しても望まれる。

⇒本文内に付記する。

NR : 14

棄権 : 1 (内藤)

・ 5.4 「NTRK 融合遺伝子の検査法として NanoString を」 -NR

・ NanoString という用語を用いてよいか。

⇒検討して会社名ではあるが用いることとした。

Q. NanoString を用いた臨床試験は行われているか。(土原先生)

A. ない。ただし、登録された症例のうち、NanoString で検出された症例がはいっている。(内藤先生)

Q. NanoString をここに入れる必要あるか。(谷田部先生)

A. ESMO のガイドラインに入っているためあえて入れている。(内藤先生)

感度が高くなれば安価で検査することができる。(寺島先生)

SR : 0

R : 0

ECO : 0

NR : 15

棄権 : 1 (細井)

・ 6.1 「TRK 阻害薬の使用を」 -SR

SR : 16

R : 0

ECO : 0

NR : 0

・ 6.2 「標準治療が確立したがん種においても初回治療から TRK 阻害薬の使用を」 -R

・それぞれの先生より専門臓器におけるご意見を頂いた。背景としてランダム化比較試験を行うことが不可能な対象であり、試験間の有効性を比較せざるを得ないこと、NTRK 阻害薬の長期投与のデータ、耐性化についての情報が不足していることを文中に追記する必要がある。

SR : 3 (土原・内藤・吉野)

R : 10

ECO : 3 (小寺・細井・前田)

NR : 0

- ・医療経済的な側面について

五十嵐先生が8月10日までに現状最新のものを記載する。

#### ・今後の予定

- ・NTRKについてもIJCOに投稿する。11月を予定。
- ・8月5日の週にはJSCO・JSMOの理事長・事務局より小児・血液学会の方へ依頼状を送る。
- ・JSMO理事長・JSCO理事長・小児・血液学会理事長より寄稿文をいただく。
- ・評価委員を各学会にお願いしている。8月中旬にはJSCO評価委員にReviewお願いする。
- ・9月中に金原出版に完成版をお渡しする。

文責：三島沙織・内藤陽一・谷口浩也・吉野孝之