



# 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

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会/一般社団法人 日本癌治療学会/一般社団法人  
日本小児血液・がん学会編

## Clinical Practice Guidelines for Tumor-Agnostic Treatments in Adult and Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors toward Precision Medicine

Led by Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), Japan Society of  
Clinical Oncology (JSCO), and The Japanese Society of Pediatric  
Hematology/Oncology (JSPHO)

第3版 2022年X月





発刊にあたり



## 『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』第3版ワーキンググループ

### 委員長

馬場 英司（九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野）<sup>1</sup>

### 副委員長

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）<sup>3</sup>

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）<sup>2</sup>

### 作成委員

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）<sup>1</sup>

五十嵐 中（横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット）<sup>2</sup>

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）<sup>2</sup>

門脇 重憲（愛知県がんセンター 薬物療法部）<sup>2</sup>

鈿持 広知（静岡がんセンター 呼吸器内科）<sup>1</sup>

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）<sup>2</sup>

小峰 啓吾（東北大学病院 腫瘍内科）<sup>1</sup>

小山 隆文（国立がん研究センター中央病院 先端医療科）<sup>1</sup>

真田 昌（国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 高度診断研究部）<sup>3</sup>

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）<sup>2</sup>

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）<sup>1</sup>

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院 総合内科）<sup>1</sup>

西原 広史（慶應義塾大学 腫瘍センターゲノム医療ユニット）<sup>1</sup>

菱木 知郎（千葉大学大学院医学研究院小児外科学）<sup>3</sup>

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）<sup>2</sup>

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）<sup>1</sup>

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 総合内科）<sup>2</sup>

宮地 充（京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学）<sup>3</sup>

谷田部 恭（国立がん研究センター中央病院 病理診断科）<sup>2</sup>

（五十音順）

### アドバイザー

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

### 外部評価委員

岡本 渉（広島大学病院 がん治療センター）<sup>1</sup>

小野 滋（自治医科大学 小児外科）<sup>3</sup>

加藤 元博（東京大学医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座）<sup>3</sup>

関根 郁夫（筑波大学）<sup>1</sup>

大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学）<sup>3</sup>

田尾 佳代子（国立がん研究センター中央病院）<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本臨床腫瘍学会 <sup>2</sup>日本癌治療学会 <sup>3</sup>日本小児血液・がん学会





序文



## 0. 要 約

がん診療は、疾患の病理学的診断と進行度の評価、治療の益と不利益、患者の嗜好などから多角的に評価し行われてきた。この中で、疾患の診断にあたっては、原発巣の同定と組織型の確定は、治療方針決定の上で基幹をなす重要な診療情報であった。近年の分子生物学的進歩により、腫瘍の様々な生物学的特性が明らかにされるにしたがい、疾患の臓器特性を超えた臓器横断的「tumor-agnostic」な薬剤の開発承認がなされてきている。本ガイドラインは、従来の臓器特異的な治療ではなく、臓器横断的「Tumor-agnostic」な治療について、臨床現場での円滑な検査・治療実践を行う目的で策定された。

本ガイドラインは、deficient mismatch repair (dMMR) 固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬、neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) 融合遺伝子陽性固形がんに対する tropomyosin receptor kinase (TRK) 阻害薬、tumor mutation burden high (TMB-H) に対する免疫チェックポイント阻害薬について言及する。将来さらに新規の tumor-agnostic な薬剤が臨床導入された暁には、本ガイドラインもまた時宜を得た改訂を予定する。

dMMR 固形がん

*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がん

TMB-H を有する固形がん

## 1. 本ガイドラインについて

### 1.1 背景と目的

国立がん研究センターがん情報サービスによると、2017年に新たに診断されたがん（全国がん登録）は977,393例、2019年にがんで死亡した人は376,425人であり、死因の第1位である<sup>1)</sup>。がんの治療成績向上は国民にとって非常に重要な課題である。がん薬物療法の分野では、有効な新規治療薬の登場とともに治療成績が向上し、予後が改善してきた。同時に治療前に有効性が期待できる集団を同定するバイオマーカーの開発も、がんの治療成績向上に寄与してきた。

従来がん診療は、疾患の病理学的診断と進行度の評価、治療の益と不利益、患者の嗜好などから多角的に評価し行われてきた。この中で、疾患の診断にあたっては、原発巣の同定と組織型の確定は、治療方針決定の上で基幹をなす重要な診療情報であった。近年の分子生物学的進歩により、腫瘍の様々な生物学的特性が明らかにされるにしがたい、疾患の臓器特性を超えた臓器横断的「Tumor-agnostic」な薬剤の臨床開発、薬剤承認がなされてきている。このような診療の変化により、診療の現場において以下のような懸念事項が指摘されている。

- ① 専門性の異なる多数の診療科が診断・治療に関与するため、各診療科単位あるいは各臓器がん単位で異なる診療が行われることで現場に混乱を来す可能性
- ② Tumor-agnostic な薬剤の適応を判断するための検査に対する認知度の低さ
- ③ 多臓器にまたがって発生しうる有害事象への対応
- ④ 次世代シーケンサー（next generation Sequencing: NGS）検査の臨床導入に伴う germline findings への対応や、遺伝診療の体制整備

本ガイドラインは、tumor-agnostic な薬剤とバイオマーカーの開発に伴うこれらの問題点に対して、臨床現場での円滑な検査・治療実践を行う目的で策定された。

本ガイドラインでは、tumor-agnostic な薬剤選択を考慮する際に留意すべき事項を、検査のタイミング・方法、薬剤の位置付け、診療体制を含めて系統的に記載した。

さらに、近年の検査技術の進歩に伴い、NGS法による包括的遺伝子検査や血液サンプルを用いた体細胞遺伝子検査（リキッドバイオプシー）の開発が急速に進んでいることを受けて、これら新しい検査法についても内容に含めた。

### 1.2 臓器横断的治療、Tumor-agnostic therapy

NCI Dictionary of Cancer Termsによると、臓器横断的治療、tumor-agnostic therapy は、「A type of therapy that uses drugs or other substances to treat cancer based on the cancer's genetic and molecular features without regard to the cancer type or where the cancer started in the body」とされる<sup>2)</sup>。

本ガイドラインはあくまでも診療や治療に対する指針であり、記載の推奨度に基づき実地臨床の場で個々の症例に応じ活用されるべきものである。本ガイドラインが活用される

ことにより、適切な患者に、適切な検査・治療が適切なタイミングで実施され、固形がん患者の治療成績の向上に寄与することを期待したい。

### 1.3 推奨度の決定

本ガイドラインの作成にあたり、臨床上の疑問についてクリニカルクエスション（CQ）を設定し、そのCQに対する回答の根拠となるエビデンスについて、ハンドサーチで文献を収集しシステマチックレビューを行った。CQの設定は『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』第2版ワーキンググループが原案を作成し取り上げるCQを決定した。

担当CQごとに関連するキーワードを設定し、日本医学図書館協会に送付して検索式を立て、網羅的に検索を行った。検索データベースはPubMed、医中誌Web、Cochrane Libraryを用いた。各種学会報告も重要なものについてはハンドサーチにより収集し採用した。一次スクリーニング、二次スクリーニングおよびシステマチックレビューは『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』第3版ワーキンググループ内の担当者（SM/YN）がおこなった。各CQに対しての推奨度を決定するため、推奨に関する委員のvotingを行い、その結果をもとに、各CQに対する推奨度を設定した（表1-1）。推奨度は、各CQにおけるエビデンスの強さ、想定される患者が受ける利益、損失等を参考に決定された。診療内容（検査、治療の適応症を含む）の本邦における薬事承認や保険適用状況は、votingの際には考慮しないこととし、必要に応じて備考欄に記載した。Votingにより①SRが70%以上の場合にはSR、②①を満たさずSR+Rが70%以上の場合にはR、③①②を満たさずSR+R+ECOが70%以上の場合にはECO、④①-③に関わらずNRが50%以上の場合にはNRを全体の意見とし、①-④いずれも満たさない場合は「推奨度なし」とした。

なお、各CQに対する推奨について、現時点では強いエビデンスに基づかないものも含まれる。また、今後の新たなエビデンスの蓄積により、本文の記載および推奨度が大きく変化する可能性がある。本ガイドラインも適宜アップデートしていく予定であるが、実臨床における薬剤使用にあたっては、最新の医学情報を確認し、適切使用に努めていただきたい。

表 1-1. 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準	記載方法
Strong recommendation (SR)	十分なエビデンスと損失を上回る利益が存在し、強く推奨される。	強く推奨する
Recommendation (R)	一定のエビデンスがあり、利益と損失のバランスを考慮して推奨される。	推奨する
Expert consensus opinion	エビデンスや有益性情報は十分と	考慮する

(ECO)	は言えないが、一定のコンセンサスが得られている。	
No recommendation (NR)	エビデンスがなく、推奨されない。	推奨しない

#### 1.4 資金と利益相反

##### 1) 資金

本ガイドライン作成に関連する資金は、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会および日本小児血液・がん学会により拠出した。

##### 2) 利益相反 (COI)

『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』第3版作成ワーキンググループのCOIについては、日本医学会のCOI規定に準拠し、それぞれの学会において審査を行った。COIの詳細は○ページから○ページを参照されたい。

#### 参考文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
2. NCI Dictionary of Cancer Terms.  
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/796871>

## 2. dMMR 固形がん

### 2.1 がんとミスマッチ修復機能

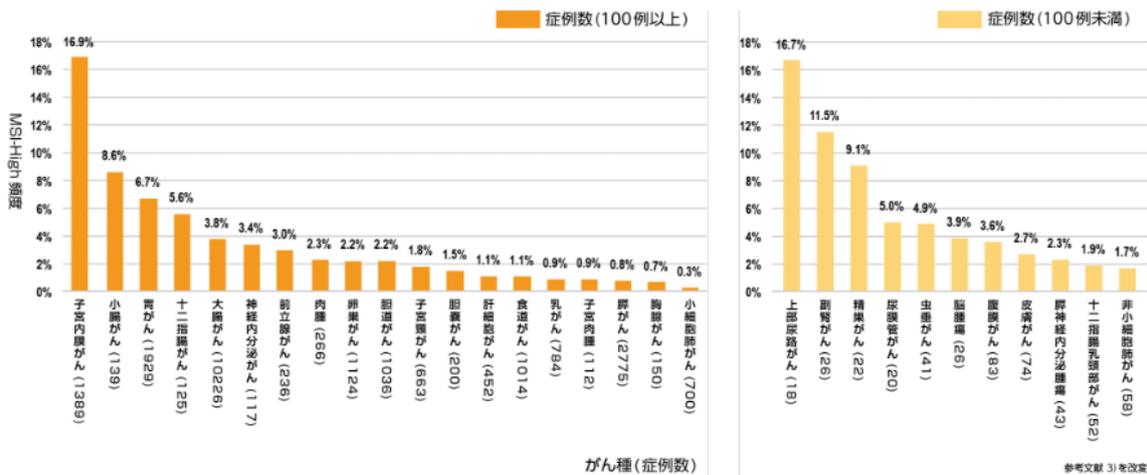
DNA 複製の際に生じる相補的ではない塩基対合(ミスマッチ)を修復する(Mismatch Repair: MMR)機能は、ゲノム恒常性の維持に必須の機能である。MMR 機能が低下している状態を MMR deficient (dMMR)、機能が保たれている状態を MMR proficient (pMMR)と表現する。MMR の機能欠損を評価する方法として MSI 検査、MMR タンパクに対する免疫染色(Immunohistochemistry: IHC)、NGS による評価法がある(詳細は「2.4 dMMR 判定検査法」を参照)。MMR 機能の低下により、1 から数塩基の繰り返し配列(マイクロサテライト)の反復回数に変化が生じ、この現象をマイクロサテライト不安定性という。マイクロサテライト不安定性により、腫瘍抑制、細胞増殖、DNA 修復、アポトーシスなどに関与する遺伝子群に修復異常による変異が集積し、腫瘍発生、増殖に関与すると考えられている。マイクロサテライト不安定性が高頻度に認められる場合を MSI-High (MSI-H)、低頻度に認められるまたは認められない場合を MSI-Low/Microsatellite Stable (MSI-L/MSS)と呼ぶ。

一部のがんでは、MMR 機能の低下が認められる。散発性の dMMR 固形がん(sporadic dMMR tumor)では、主に *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な高メチル化<sup>1)</sup>が原因となることが多い。他には、MMR 遺伝子変異やプロモーター領域の異常メチル化による発現低下などが知られている。一方、先天的に、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 遺伝子の病的バリエーションや、*MSH2* 遺伝子の 5' 側に隣接する *EPCAM* 遺伝子の欠失<sup>2-4)</sup>が片アレルに認められる場合をリンチ症候群と呼び、dMMR に起因して発生する腫瘍をリンチ症候群関連腫瘍(Lynch-associated tumor) (「3. リンチ症候群」参照<sup>5,6)</sup>)と呼ぶ。まれな疾患として MMR 遺伝子の両アレルに先天的な病的バリエーションを認める先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症(Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD)も報告されており、小児期より大腸がんあるいは小腸がんを発症する事が知られている<sup>7)</sup>。消化器がん以外の合併、特に脳腫瘍の発症頻度が高く、髄芽腫や高悪性度グリオーマを生じる Turcot 症候群として知られている。また、CMMRD には、急性白血病の発症も知られている。

### 2.2 dMMR 固形がんのがん種別頻度

dMMR 固形がんはさまざまな臓器に認められ、その頻度は、人種、がん種、病期、遺伝性か散発性かにより大きく異なる。MSI 検査または IHC 検査(検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照)による dMMR 固形がんの頻度は、対象集団や検査法の違いも含め報告によってばらつきが大きい。本邦で 2018 年 12 月から 2019 年 11 月に実施された切除不能・再発固形がんの MSI 検査 26,469 例の解析結果が報告された(図 2-1)。全体での MSI-H の頻度は 3.72%であった。100 例以上解析出来たがん種における、MSI-H 頻度は高い順に子宮内膜がん 16.85%、小腸がん 8.63%、胃がん 6.74%、十二指腸がん 5.60%、大腸がん 3.78%であった<sup>8)</sup>。

図 2-1. 本邦における MSI 検査による MSI-H 固形がん種別頻度<sup>8)</sup>



また、NGS法を用いた(検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照)臓器横断的なdMMR固形がんの頻度について報告が複数ある。32種類の固形がん、12,019例を対象とした頻度が高かった11のがん種の合計で、MSI-HはStage I-IIIで約10%、Stage IVで約5%に認められている(図2-2)<sup>9)</sup>。また、スローンケタリング記念がんセンター(MSKCC)で腫瘍部と正常部のDNAをMSK-IMPACTでシーケンスを行っており、dMMRの判定をMSIsensorという、腫瘍部と正常部ペアで比較して検出された不安定なマイクロサテライト領域の割合をcumulative scoreとして報告するコンピュータによる解析アルゴリズムを用いている。このアルゴリズムではMSIsensor score 10点以上がMSI-H、3点以上10点未満がindeterminate(MSI-I)、3点未満をMSSとしている。50種以上の固形がん、15,045例を対象とした解析では、MSI-H、MSI-Iとリンチ症候群関連腫瘍の頻度が表2-1のとおり報告されている<sup>11)</sup>。

図2-2. NGS検査によるMSI-H固形がん種別頻度<sup>9)</sup>

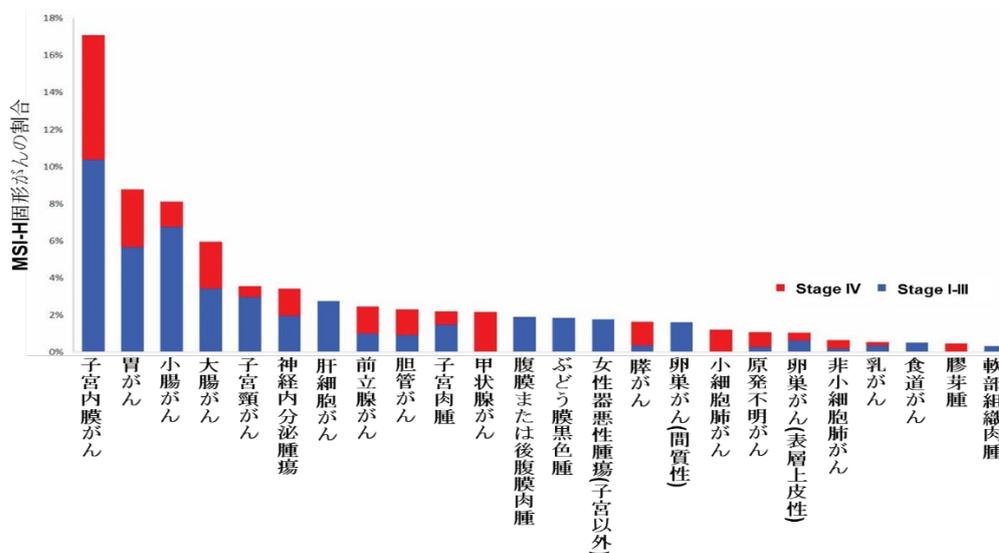


表 2-1. がん種別 MSI-H、リンチ症候群頻度<sup>10)</sup>

がん種	N	MSI-H/I*(頻度)	MSI-H/I 症例中の リンチ症候群 (MSI-H/I での頻度、全体からの頻度)
総数	15,045	1025(6.8%)	66(6.4%, 0.4%)
大腸がん	826	137(16.5%)	26(19.0%, 3.1%)
子宮内膜がん	525	119(22.7%)	7(5.9%, 1.3%)
小腸がん	57	17(29.8%)	2(11.8%, 3.5%)
胃がん	211	13(6.1%)	2(15.4%, 0.9%)
食道がん	205	16(7.8%)	0(0%, 0%)
尿路上皮がん	551	32(5.8%)	12(37.5%, 2.2%)
副腎がん	44	19(43.1%)	2(10.5%, 4.5%)
前立腺がん	1048	54(5.1%)	3(5.6%, 0.29%)
胚細胞腫瘍	368	33(9.0%)	1(3.0%, 0.27%)
軟部組織肉腫	785	45(5.7%)	2(4.4%, 0.25%)
膵がん	824	34(4.1%)	5(14.7%, 0.61%)
中皮腫	165	6(3.6%)	1(16.7%, 0.61%)
中枢神経腫瘍	923	30(3.3%)	1(3.3%, 0.11%)
卵巣がん	343	46(13.4%)	0(0%, 0%)
肺がん	1952	94(4.8%)	0(0%, 0%)
腎がん	458	11(2.4%)	0(0%, 0%)
乳がん	2371	150(6.3%)	0(0%, 0%)
悪生黒色腫	573	25(4.3%)	1(4.0%, 0.17%)
その他**	2816	144(5.1%)	0(0%, 0%)

\*MSI-I: MSI-Indeterminate

\*\*：乳頭がん、肛門管がん、虫垂がん、骨肉腫、末梢神経鞘腫瘍、絨毛がん、子宮頸がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、胸腺腫瘍、褐色細胞腫、腔がん、ウィルムス腫瘍、原発不明がん、頭頸部がん、肝細胞がん、胆管がん、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、網膜芽細胞腫を含む。

### 2.3 dMMR 固形がんの臨床像

18 種類の dMMR 固形がん(5,930 のがんエクソーム)での検討では、マイクロサテライトの状態と予後との関連性は低かったと報告されている<sup>11)</sup>。その他にも様々ながんにおいて dMMR 固形がんでの予後解析は行われているが、予後との関連性は未だ明確になっていない。

以下に dMMR 固形がんの臨床像を各がん種別に記載する。

### 2.3.1 dMMR 消化管がんの臨床像(表 2-2)

大腸がん全体における dMMR の頻度は欧米では 13%<sup>12)</sup>、本邦では 6–7%<sup>13,14)</sup>であるものの、Stage IV ではその頻度は低く、本邦では 1.9–3.7%とされている<sup>15,16)</sup>。dMMR 大腸がんの中でリンチ症候群が約 20–30%、散発性が約 70–80%を占め、ともに pMMR 大腸がんに比べて右側結腸に好発し、低分化腺癌の割合が高い。予後との関連については、Stage II では予後良好、治癒切除不能例では予後不良と報告されている。また、dMMR 大腸がんの 35–43%に *BRAF* V600E 遺伝子変異を認めるが<sup>17)</sup>、リンチ症候群関連大腸がんは dMMR を示しても、*BRAF* V600E 遺伝子変異を認めることはまれである<sup>1)</sup>。(表 2-2、詳細は「大腸癌治療ガイドライン 2019 年版(大腸癌研究会)」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版(大腸癌研究会)」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス第 4.1 版(日本臨床腫瘍学会)」を参照)。

胃がん全体における dMMR の頻度は欧米では約 20–25%、アジア諸国では約 8–19%と高い<sup>18)</sup>。高齢女性に多く、遠位部の腸型腺癌が多く、リンパ節転移や *TP53* 変異はまれとされている<sup>19)</sup>。MSI-H 胃がんでは MSI-L / MSS 胃がんと比較し予後良好である事が報告されている(HR 0.76)<sup>20)</sup>。

小腸がん全体における dMMR の頻度は 5–45%と報告されており、比較的高頻度である<sup>21)</sup>。食道がんについては報告が少なく、頻度や予後について定まった見解は得られていない。

表 2-2. dMMR 大腸がんの臨床的特徴

	dMMR 大腸がん に占める割合	<i>BRAF</i> 変異	臨床的特徴
リンチ症候群	20-30%	ほとんど検出されない	若年発症・多発性(同時・異時性)・右側結腸に好発・低分化腺癌の頻度が高い
散発性	70-80%	高頻度に認める	高齢女性・右側結腸に好発・低分化腺癌の頻度が高い

### 2.3.2 dMMR 肝胆膵がんの臨床像 (表 2-3)

肝胆膵がんでは、dMMR を呈する頻度が少なく、まとまった報告も限られている。肝細胞がんでは、dMMR の頻度が 1-3%で、進行がんのみならず、早期がんでも認められる<sup>3)</sup>。また、悪性度が高く、再発までの期間が短いことが報告されている<sup>22)</sup>。胆道がんでは散発性の MSI-H の頻度が 1.3%という報告がある<sup>24)</sup>。若年での発症が多く<sup>23)</sup>、早期がんや進行がんともに認められる<sup>24)</sup>。また、MSS と比べて、予後良好との報告<sup>25)</sup>や、予後は変わらないとの報告<sup>24)</sup>があり、一定の見解が得られていない。

膵がんにおける dMMR を呈する頻度は本邦から 13%<sup>26)</sup>との報告があるが、近年の海外からの報告では 0.8-1.3%<sup>27-30)</sup>あり、1%前後と考えられている。予後は良好との報告が散見され<sup>28,29)</sup>、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しやすい<sup>29)</sup>と言われている。また、術後補助療法の施行群と

未施行群で再発までの期間が変わらなかったという報告<sup>31)</sup>や、低分化で、KRAS 野生型が高率であったという報告<sup>26)</sup>もあるが、まだその臨床的意義は明らかではない。

表 2-3. dMMR 肝胆膵がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	胆嚢がん: 予後が良好 膵がん: 予後は良好
散発性	肝細胞がん: 悪性度が高い 胆道がん: 若年発症 膵がん: 予後は良好

### 2.3.3 dMMR 婦人科がんの臨床像 (表 2-4)

dMMR を示す婦人科がんの種類としては、子宮内膜がんが最も多い。一般集団の子宮内膜がんの生涯リスクは3%であるがリンチ症候群では27-71%であり<sup>32)</sup>、内膜がんにおいてはdMMRの頻度は20-30%、そのうちMMR 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントが見つかる症例が約5-20%、散発性が約80-90%である<sup>33,34)</sup>。リンチ症候群関連婦人科がんと散発性婦人科がんの臨床的特徴を比較すると表2-4のようになる。173例の子宮内膜がんにおける解析では、pMMRと比較し、dMMRでは無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)および全生存期間(overall survival: OS)が不良である傾向が認められたものの(PFS: p=0.057、OS: p=0.076)、リンチ症候群においては予後に関連性はなかった(PFS: p=0.357、OS: p=0.141)と報告されている<sup>35)</sup>。

卵巣がんについては、一般集団における生涯発症リスクが1.5%であるのに対して、リンチ症候群では3-20%である<sup>32,36,37)</sup>。最近の本邦の報告では、上皮性卵巣がん約2.6%にMMR 遺伝子の病的バリエントを認めたと報告されている<sup>38)</sup>。

なおリンチ症候群の発生リスクは遺伝子により異なり、MSH6 病的バリエント保持者では比較的子宮内膜がん発生リスクが高いことが知られている<sup>39,40)</sup>。

表 2-4. dMMR 子宮内膜がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	若年発症・子宮峡部発生が知られている 類内膜癌が多いが、明細胞癌/漿液性癌/癌肉腫の発生もある MSH6 病的バリエント保持者では、他のリンチ症候群関連腫瘍と比較して子宮内膜がん発生リスクが高い
散発性	低悪性度(高分化度)の類内膜癌の割合が高い <sup>41,42)</sup>

### 2.3.4 dMMR 泌尿器がんの臨床像 (表 2-5)

泌尿器科において dMMR を示すがん種として、腎盂・尿管がんが最も多く、前立腺がん・胚細胞腫瘍・膀胱がんにおいても認められる。腎盂・尿管がんにおける dMMR の頻度は 5-11.3%と報告されている<sup>43)</sup>。dMMR を示す腎盂・尿管がんは、組織学的には inverted growth pattern や low stage という特徴が認められるが、腫瘍発生部位は特徴がない<sup>44)</sup>。リンチ症候群関連腎盂・尿管がんは、一般的な腎盂・尿管がんに比し、発症年齢が若く、女性の発症リスクが男性と同等レベルにまで増加する<sup>45)</sup>。また、リンチ症候群関連腎盂・尿管がんの半数以上は MSS/MSI-L であるという報告もある<sup>45)</sup>。リンチ症候群関連腫瘍としては、腎盂・尿管がん以外には前立腺がん、胚細胞腫瘍、膀胱がんが関連する可能性が報告されている<sup>43)</sup>。散発性 dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴は不明である。

表 2-5. dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	腎盂・尿管がんは発症年齢が若く、女性の発症リスクは男性と同等レベルまで増加する。前立腺がん、胚細胞腫瘍も関連する。
散発性	不明

## 2.4 dMMR 判定検査法

dMMR 判定検査には下記に示す MSI 検査、MMR タンパク質 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) に対する免疫染色 (IHC) 検査、NGS 検査がある。

### 2.4.1 MSI 検査

MSI 検査は、正常組織および腫瘍組織より得られた DNA からマイクロサテライト領域を PCR 法で増幅し、マイクロサテライト配列の反復回数を測定・比較判定する方法である。実際には、反復回数の違いを PCR 産物の長さの差として、電気泳動にて比較する。古典的なベセスダパネルを用いた方法では、5 つのマイクロサテライトマーカー (BAT25、BAT26、D5S346、D2S123、D17S250) の長さを腫瘍組織と正常組織で比較し、長さが異なる場合を MSI 陽性として、MSI 陽性が 2 つ以上のマーカーで認められる場合を MSI-H、1 つのマーカーでのみ認められる場合を MSI-L (low-frequency MSI)、いずれのマーカーにおいても認められない場合を MSS (Microsatellite stable) と判定する。MSI-H では腫瘍における MMR 機能が欠損 (dMMR)、MSI-L/MSS では保持されている (pMMR) と判断する。ベセスダパネルには、1 塩基の繰り返しマーカーと比較し MSI の感度および特異度が劣ると報告されている 2 塩基の繰り返しマーカーが 3 つ含まれている。近年、dMMR 判定検査には、1 塩基の繰り返しマーカーのみで構成されるパネル (ペンタプレックスや MSI 検査キット (FALCO)) が使用されることが多い。なお、多くのパネルに使用されている 1 塩基の繰り返しマーカーである BAT25、BAT26 は MSI の感度・特異度がともに高い<sup>46)</sup>。

2018年9月、本邦において「MSI検査キット(FALCO)」が薬事承認された。2021年6月現在、「ペムプロリズマブの固形がん患者への適応を判断するための補助」「ニボルマブの結腸・直腸癌患者への適応を判定するための補助」「大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助」「大腸癌における化学療法を選択の補助」を使用目的として承認されている。この検査キットには、1塩基の繰り返しマーカのみで構成されるパネル(BAT25、BAT26、NR21、NR24、MONO27)(表2-6)が用いられている。これらのマーカは、準単型性を示し、それぞれのマーカの Quasi-Monomorphic Variation Range (QMVR)は人種によらず一定の範囲になる(表2-7)<sup>47)</sup>。MSI検査キット(FALCO)では正常組織のマイクロサテライトマーカの長さが各マーカで平均値 $\pm 3$ 塩基の範囲(QMVR)に収まることから、その QMVR から外れるマーカを MSI 陽性とする(図2-3)、腫瘍組織のみで MSI を評価することが可能である。実際、多くの固形がんにおいて腫瘍組織のみを用いた MSI-H の判定と正常組織とのペアで測定した MSI-H の判定とが一致した。

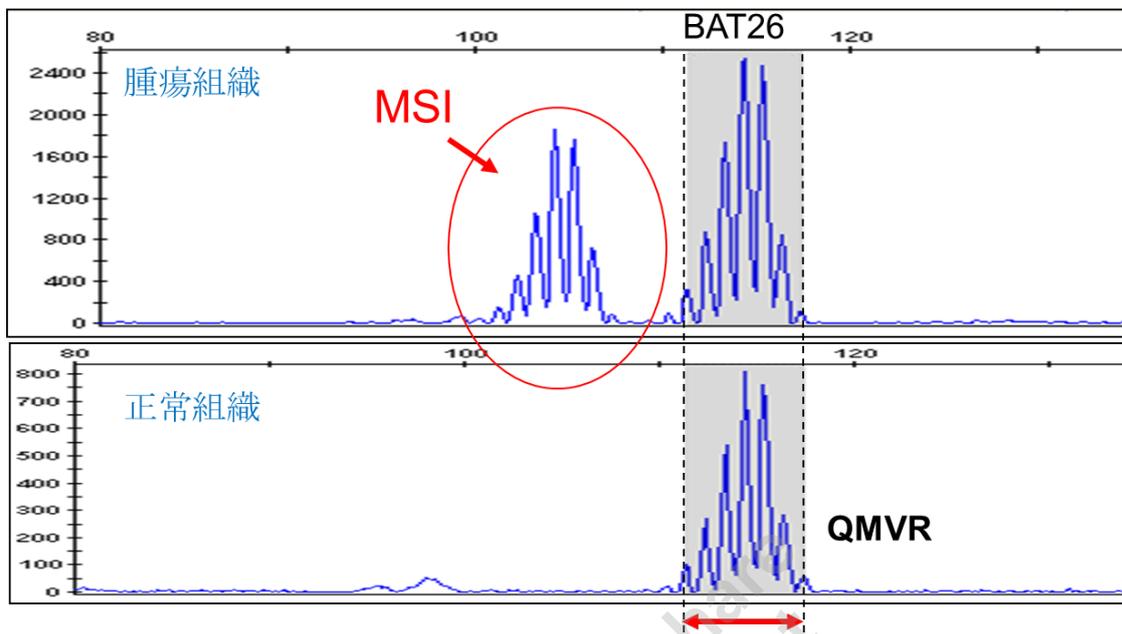
表 2-6. MSI 検査で使用されるマイクロサテライトマーカ

MSI 検査(FALCO)	
マーカ名	配列構造
BAT25	1 塩基繰り返し
BAT26	1 塩基繰り返し
NR21	1 塩基繰り返し
NR24	1 塩基繰り返し
MONO27	1 塩基繰り返し

表 2-7. 健常日本人とアメリカ人の正常組織における各マーカの QMVR<sup>47)</sup>

	NR21	BAT26	BAT25	NR24	MONO27
日本人	98.4–104.4	111.4–117.4	121.0–127.0	129.5–135.5	149.9–155.9
Patil DT et al. <sup>48)</sup>	98–104	112–118	121–127	129–135	149–155

図 2-3. マーカー(BAT26)の泳動波形例

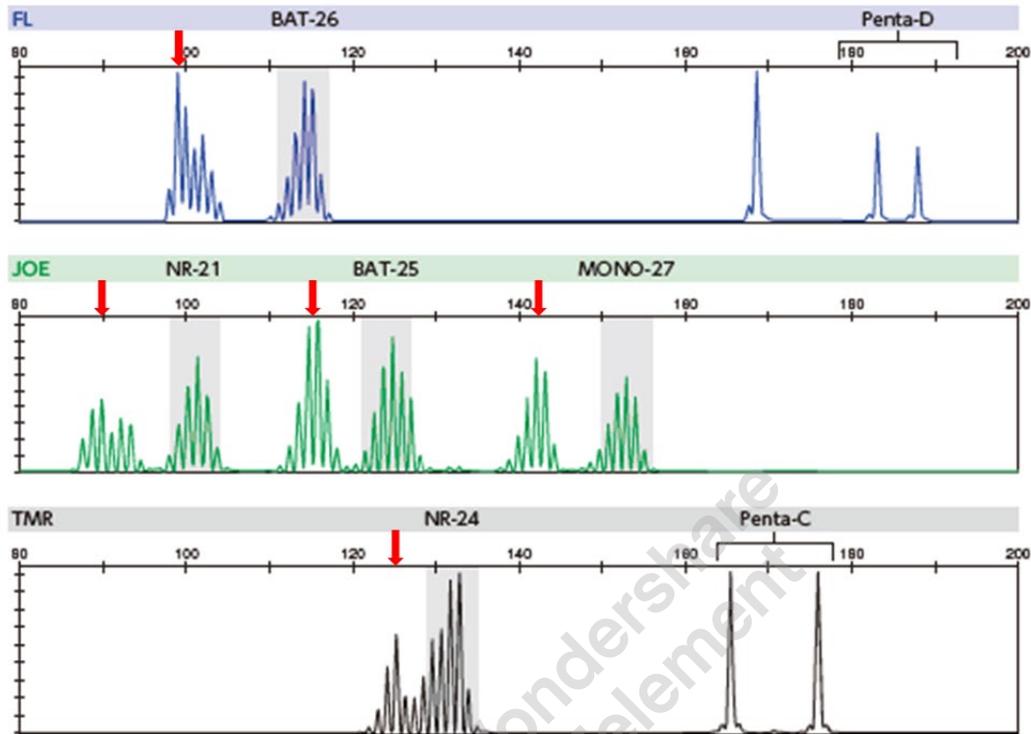


網掛け部が BAT26 の QMVR である。上段の腫瘍組織では、正常組織には見られない QMVR の外にも波形を認め、MSI 陽性と判断される。

大腸がんでは、MSI 検査と MMR タンパク質に対する免疫染色 (IHC) 検査(「2.4.2 MMR タンパク質免疫染色検査」参照)による dMMR 判定の一致率は 90% 以上であることが報告されているが、大腸がん以外の固形がんにはやや一致率が低いものもある。その背景には、臓器により繰り返し配列異常の程度に違いがある可能性が指摘されており、大腸がんでは平均して 6 塩基の違いが生じるのに対し(図 2-4)、他の固形がんでは 3 塩基の移動しかみられない(図 2-5)<sup>49)</sup>。MSI 検査キット (FALCO) では各マーカーで平均値 $\pm$ 3 塩基の QMVR 幅を基準としマーカー評価を行うため、移動が少ない場合には MSI 検査が偽陰性となる。脳腫瘍・尿管がん・子宮内膜がん・卵巣がん・胆管がん・乳がんではその様な偽陰性症例が報告されており、MSI 検査の判定に注意が必要である。特に腫瘍組織のみを用いた MSI 検査を実施する際には留意する必要がある。

図 2-4. MSI-H の代表的な泳動波形例(大腸がん)

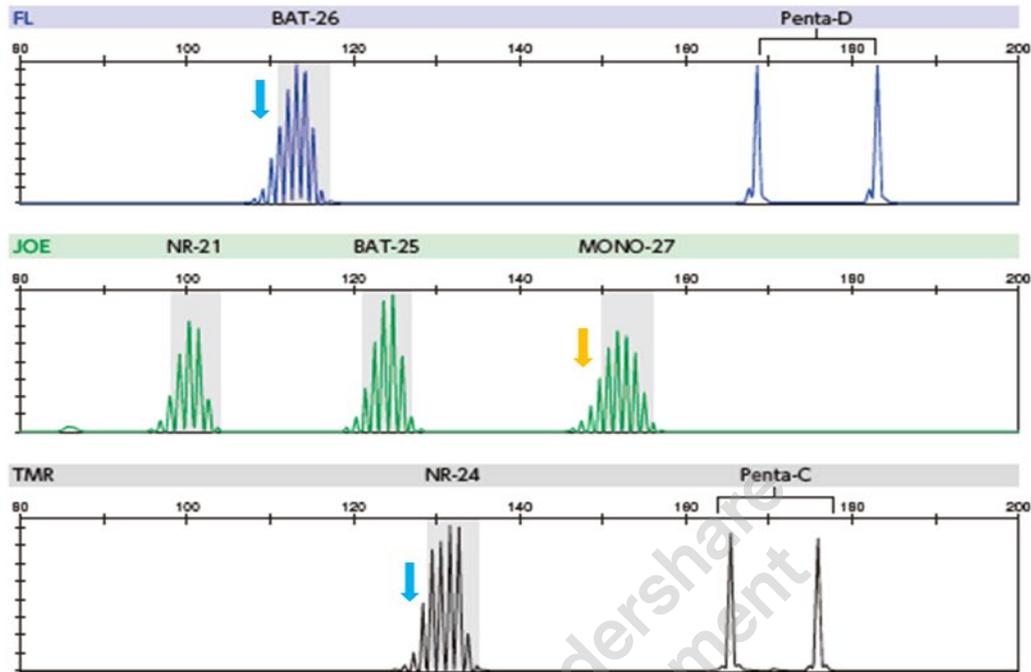
## 腫瘍組織



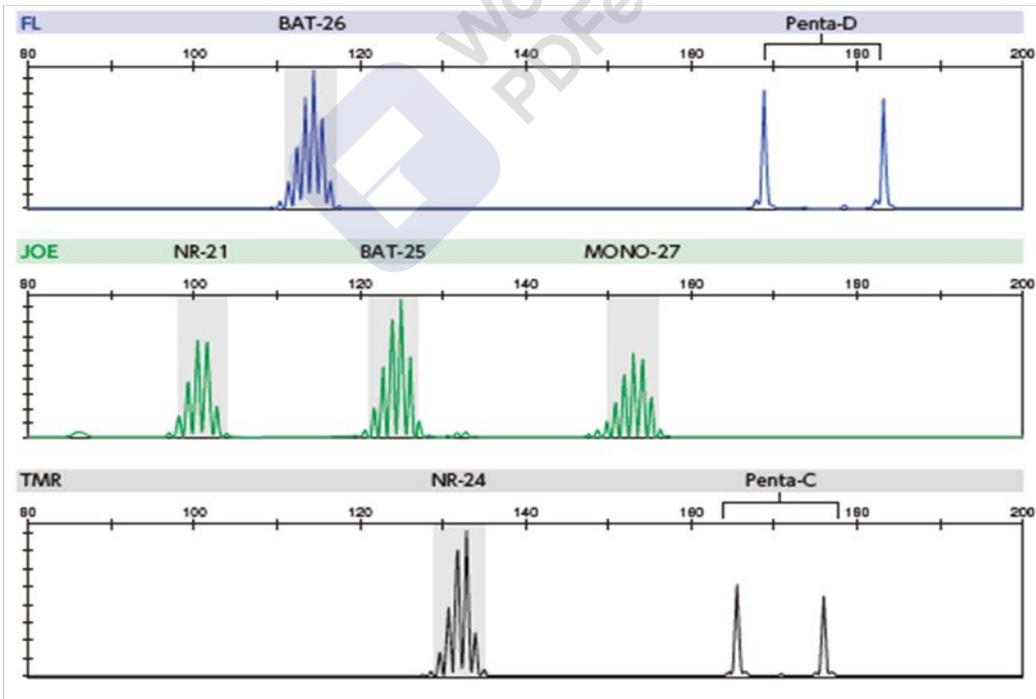
陽性と判断されるピーク (↓)

図 2-5. 注意が必要な MSI-H 泳動波形例(子宮内膜がん)

## 腫瘍組織



## 正常組織



腫瘍部の検査で判定に注意を要するピーク (↓) が 2 マーカーあったため、正常部との比較による確認再検を行ったところ、判定に注意を要するピーク (↓) は共に陽性であることが確認され、追加で 1 マーカーが陽性 (↓) となり、判定は MSI-H となった。

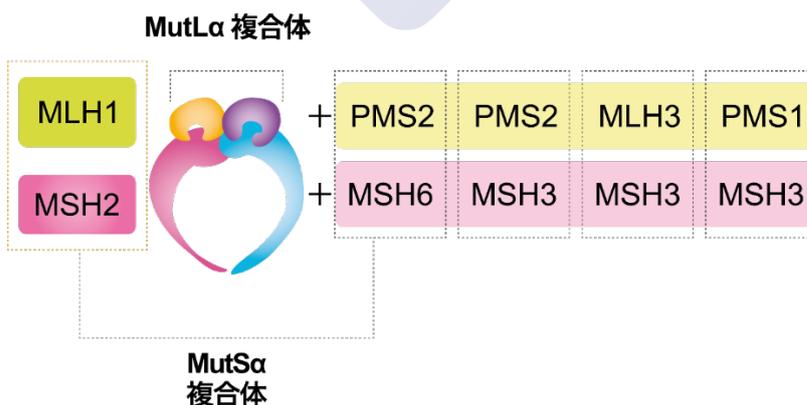
### 2.4.2 MMR 免疫染色検査

腫瘍組織における MMR タンパク質 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) の発現を免疫染色 (IHC) 検査によって調べ、dMMR かどうかを評価する。評価には内部陽性コントロール (例; 大腸がんの場合には、非腫瘍組織における大腸粘膜の腺底部やリンパ濾胞の胚中心) を用いて染色の適切性を確認する。4 種類のタンパク質全てが発現している場合は pMMR、ひとつ以上のタンパク質発現が消失している場合を dMMR と判定する。MSI 検査ではなく IHC 検査を用いる利点として、発現消失を認めるタンパク質のパターンから dMMR の責任遺伝子の推定が可能である点が挙げられる。例えば、MSH6 は MSH2 としかヘテロダイマーを形成できないため、MSH2 遺伝子に異常があると MSH6 がタンパクとして安定せず分解されるため同時に免疫染色での発現消失を認める。逆に、MSH2 は MSH6 以外にも MSH3 ともヘテロダイマーを形成することが可能であり、MSH6 遺伝子に異常があっても MSH2 の発現は保たれる。MLH1・PMS2 についても同様に、PMS2 は MLH1 としかヘテロダイマーを形成できないが、MLH1 は PMS2 以外のタンパクともヘテロダイマーを形成できる (図 2-6)。多くは表 2-8 のような染色パターンを示す。このパターンを示さない場合には染色の妥当性を検討し、判断に迷う場合には MSI 検査等を追加することで総合的な判定を試みる。

また、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 の 4 つのタンパクを評価する事が推奨されるが、検体量の問題等で難しいときには MSH6 と PMS2 のみでスクリーニングすることも許容される<sup>50)</sup>。

2020 年 12 月、本邦において「ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損検出キット」が製造販売承認申請された。これは癌組織中に発現する MMR タンパク (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) をそれぞれ検出する IHC 用の検査キット 4 製品からなる。

図 2-6. MMR タンパク質 ヘテロダイマー形成パートナー



- MLH1 : MutL homolog1
- MSH2 : MutS homolog2
- PMS2 : postmeiotic segregation 1 homolog2
- MSH6 : MutS homolog 6

表 2-8. MMR タンパク質に対する免疫染色パターンと疑われる責任遺伝子

		免疫染色			
		MLH1	MSH2	PMS2	MSH6
遺 伝 子	MLH1	—	+	—	+
	MSH2	+	—	+	—
	PMS2	+	+	—	+
	MSH6	+	+	+	—

\*表に当てはまらない染色結果が得られた場合は、例外的な患者である可能性を考慮する前に染色の妥当性を確認する。

### 2.4.3 NGS 検査

NGS 技術を用いた MMR 機能欠損の評価には、マイクロサテライト領域のみをターゲットとした方法と、包括的がんゲノムプロファイリングの一環として MMR 機能の評価も行う方法に大別される。前者の例として、MSIplus パネルが報告されている<sup>51)</sup>。本法は、計 18 個のマイクロサテライトマーカ領域の長さを NGS 技術を用いて測定するもので、33%以上のマーカーで不安定性を認める場合に MSI-H と診断される。

後者の例としては、FoundationOne<sup>®</sup> CDx がある。本法では包括的がんゲノムプロファイルの評価の一環として増幅された領域のうち、95 のイントロン領域のマイクロサテライトマーカの長さの変動を評価し診断する。FoundationOne<sup>®</sup> CDx では MSI 検査・IHC 検査と比較し 97%の一致率であったと報告されている<sup>52)</sup>。その他、MSK-IMPACT を用いた MSI sensor アルゴリズム<sup>53)</sup>や全エクソーム塩基配列解析 (whole exome sequencing: WES) を用いた MOSAIC アルゴリズム<sup>54)</sup>・MANTIS アルゴリズム<sup>55)</sup>等、検査するプロファイリング領域やそこに含まれるマイクロサテライトマーカーに対する過去のデータベース、アルゴリズムにより MSI-H の判定方法は異なる。

2021 年 6 月、本邦において FoundationOne<sup>®</sup> CDx が高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有するがんに対するニボルマブおよびペムブロリズマブのコンビオン診断として承認された。

### 2.5 dMMR 固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬

PD-1 (CD279) 分子は、CD28 ファミリーに属する免疫抑制性補助シグナル受容体であり、1992 年に本庶らによってクローニングされた<sup>56)</sup>。その後、PD-1 は活性化した T 細胞・B 細胞および骨髄系細胞に発現し、そのリガンドとの結合により抗原特異的な T 細胞活性を抑制することから、末梢性免疫寛容に重要な役割を担う分子であることが明らかにされた。PD-1 のリガンドには、PD-L1 (CD274, B7-H1) と PD-L2 (CD273, B7-DC) がある。PD-1/PD-L1 経路は T 細胞免疫監視から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御機構で、様々な固形がんにおいて確認されている。その他の免疫チェックポイントとして細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152) が知られている。主にリンパ組織において細胞傷害

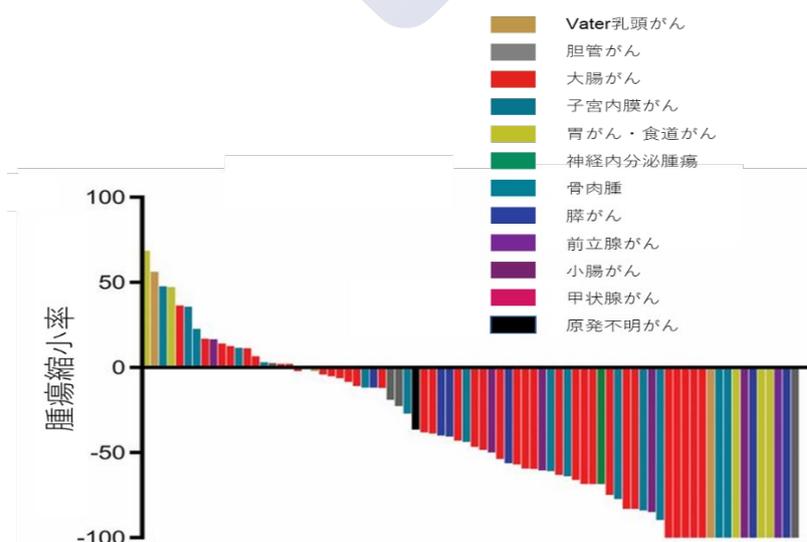
性 T 細胞上の CTLA-4 が抗原提示細胞上の CD80/86 に結合すると T 細胞の活性化が阻害される。

免疫チェックポイントを阻害するモノクローナル抗体薬として、抗 PD-1 抗体薬（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）および抗 PD-L1 抗体薬（アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）、抗 CTLA-4 抗体薬（イピリムマブ）が実地臨床に導入されている。腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球 (Cytotoxic T lymphocyte; CTL) を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。従来の殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは異なる作用機序で抗腫瘍効果を発揮する。

dMMR 固形がんでは MMR 機能欠損により高頻度にゲノムに変化が生じる。そのことでアミノ酸に変化を伴うタンパク質が合成され、その一部が抗原ペプチドとしてヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen; HLA) により提示される。その新たな抗原を neoantigen と呼び、それらは非自己として認識されるために腫瘍組織における Th1/CTL が活性化される。一方で negative feedback として PD-1 等の免疫チェックポイント分子の発現が誘導される。このように、dMMR 固形がんでは免疫系が腫瘍制御機構に重要な役割を担っており、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる。

大腸がんを含む全固形がんを対象にペムブロリズマブの有効性・安全性を探索する第 II 相試験である KEYNOTE-016 試験において、12 種類の dMMR 固形がん、86 症例の結果が報告されている<sup>57)</sup>。奏効割合 (Objective Response Rate: ORR) 53% (95%CI 42–64%)、完全奏効 (Complete Response: CR) 21% と良好な結果であった (図 2-7)。無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、全生存期間 (overall survival: OS) とともに中央値に達しておらず、がん種による明らかな差は認めなかった<sup>57)</sup>。

図 2-7. KEYNOTE-016 試験に登録された dMMR 固形がんにおけるペムブロリズマブの効果<sup>57)</sup>



さらに、dMMR 大腸がん患者を対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験である KEYNOTE-164 試験が、フッ化ピリミジン系薬、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴を有する患者(コホート A)と1レジメン以上の化学療法歴を有する患者(コホート B)の2つのコホートで行われた。コホート A 61 名の治療成績は ORR 28%(95%CI 17-41)、PFS 中央値 2.3 か月(95%CI 2.1-8.1)、OS 中央値未到達と良好であった。また、奏効期間(duration of response: DoR)は中央値未到達で、奏効が得られた患者の 82%で6か月以上の DoR が得られていた<sup>58)</sup>。同様に、標準治療不応・不耐の dMMR 進行固形がんを対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験 KEYNOTE-158 試験では、94 例での治療成績として、ORR 37%(95%CI 28-48)、PFS 中央値 5.4 か月(95%CI 3.7-10.0)、OS 中央値 13.4 か月(95%CI 10.0-未到達)と良好な結果であり、がん種を問わず効果が示された。また、DoR は中央値未到達、奏効が得られた患者の 51%で6ヵ月以上の DoR が得られ、効果が持続することも合わせて示された<sup>59)</sup>。有害事象については従来の抗悪性腫瘍薬と異なり、関節炎・悪心・倦怠感・掻痒症等の有害事象だけでなく、自己免疫疾患様の特有の免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)が出現することがあり、全身管理に注意する必要がある(詳細は「がん免疫療法ガイドライン」参照)。

### 3. リンチ症候群

リンチ症候群は、MMR 遺伝子の生殖細胞系列における病的バリエーションを原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。欧米の報告では全大腸がんの 2-4%と稀な疾患ではあるが、患者および家系内に大腸がん・子宮内膜がんをはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する(表 3-1)ことから、その診断は臨床的に重要である。

リンチ症候群では MMR 遺伝子の片方のアレルに生殖細胞系列の病的バリエーションを有している。後天的にもう片方の野生型アレルに機能喪失型の変化(プロモーター領域のメチル化を含む)が加わることで MMR 機能が損なわれ、がん化に関与すると考えられる。

本邦では、臨床情報にてアムステルダム基準Ⅱ(別添 表 1)または改訂ベセスダガイドライン(別添 表 2)を満たした場合、第 2 次スクリーニングとして MSI 検査や IHC 検査が推奨されている(別添 図 1)。欧米ではリンチ症候群を疑う所見を考慮せずに全て(あるいは 70 歳以下)の大腸がんや子宮内膜がんに対して MSI 検査や IHC 検査を実施する、ユニバーサル・スクリーニングが提唱されている。

MSI 検査、IHC 検査によりリンチ症候群が疑われた場合、確定診断として MMR 遺伝子の遺伝学的検査を考慮する。遺伝学的検査を実施する場合には、検査の対象者(患者・血縁者)を適切に選別し、遺伝学的検査の前後に遺伝カウンセリングを行う事が推奨される。現在の遺伝学的検査では検出できないような遺伝子変化がある場合リンチ症候群と確定できない症例もあり、結果の解釈は慎重に行わなければならない。

表 3-1. リンチ症候群における関連腫瘍の累積発生率(「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」より一部改変\*)

種類	累積発生率
大腸がん	54-74%(男性)、30-52%(女性)
子宮内膜がん	28-60%
胃がん	5.8-13%
卵巣がん	6.1-13.5%
小腸がん	2.5-4.3%
胆道がん	1.4-2.0%
膵がん	0.4-3.7%
腎盂・尿管がん	3.2-8.4%
脳腫瘍	2.1-3.7%
皮脂腺腫瘍	1-9%*

備考: リンチ症候群ならびに遺伝性腫瘍に関する情報については、以下を参照のこと。

「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス 第 4.1 版 2019 年 5 月」日本臨床腫瘍学会 編

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」大腸癌研究会 編

「家族性非ポリポーシス大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性検査の実施についての見解と要望(2007 年 7 月 5 日)」日本遺伝性腫瘍学会(旧 日本家族性腫瘍学会)  
(<http://jsht.umin.jp/project/data/index.html>)

「遺伝性腫瘍 e-Learning」ePrecision Medicine Japan  
(<https://www.e-precisionmedicine.com/familial-tumors>)

#### 注釈 dMMR 判定検査で dMMR と判断された患者に対する BRAF 遺伝子検査の有用性

散発性大腸がんで dMMR を示す主な原因は、*MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な異常メチル化であり、このようながんでは免疫染色で *MLH1/PMS2* タンパク質の発現消失を認める。また、MSI-H を示す大腸がんの 35-43% に *BRAF V600E* を認めるが<sup>17)</sup>、リンチ症候群の大腸がんでは MSI-H を示しても、*BRAF V600E* はほとんど認めない<sup>11)</sup>。従って、大腸がん診療では dMMR 判定検査で MSI-H または *MLH1/PMS2* 発現消失を示した場合、*BRAF V600E* の有無を確認することは、リンチ症候群か散発性大腸がんかの鑑別の一助となる<sup>60)</sup>。ただし、*PMS2* 遺伝子が原因のリンチ症候群においては、発症した大腸がんの一部に *BRAF V600E* を認めることが報告されており注意が必要である。また、大腸がん以外の固形がんでは *BRAF V600E* による鑑別の有用性は報告されていない。

**注釈    Constitutional Mismatch Repair Deficiency: CMMRD**

MMR 遺伝子の両アレルに先天的に病的バリエーションを認める (homozygous または compound heterozygous) 先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症 (Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD) は、小児がん素因 (childhood cancer predisposition) となる。小児・思春期に、主として造血器・中枢神経・大腸の悪性腫瘍が発生する。神経線維腫症1型(NF1)と類似した皮膚所見を呈することが多く鑑別を要する<sup>61)</sup>。1959年に Turcot らが、家族性大腸ポリポーシスに脳腫瘍を合併した兄弟を報告したことから、大腸腫瘍と脳腫瘍を合併する症例を Turcot 症候群と呼び、CMMRD の中には Turcot 症候群と診断されているケースもあると推測される。1999年に、初めて分子遺伝学的に CMMRD が証明され、さらにそれらの患者の腫瘍の中に MSI-H を示す hypermutant が多く認められ、圧倒的に多くの neoantigen が発現していることが判明した。そして抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が有効なことが近年報告されている<sup>62,63)</sup>。



#### 4. クリニカルクエスチョン(CQ)

##### CQ1 dMMR 判定検査が推奨される患者

PubMed で“MSI or microsatellite instability or MMR or mismatch repair”, “neoplasm”, “tested or diagnos\* or detect\*\*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 985 編、Cochrane Library から 57 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 2 編が追加された。一次スクリーニングで 380 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 347 編が抽出され、これらを対象に定性的システムアタックレビューを行った。

**CQ1-1 切除不能進行・再発固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

切除不能進行・再発固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を強く推奨する。

**推奨度 Strong recommendation [SR: 15, R: 1, ECO: 0, NR: 0]**

米国食品医薬局 (FDA) は、ペムブロリズマブの 5 つの臨床試験 (KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験) のうち、化学療法後に増悪した進行・再発の dMMR 固形がん患者 149 名の統合解析結果をもって、2017 年 5 月 23 日に大腸がんを含む標準治療抵抗性もしくは標準治療のない dMMR 固形がんに対してペムブロリズマブを承認した。本邦では、アップデートされた KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-158 試験の結果 (表 4-1) をもとに、2018 年 12 月 21 日に承認された。

表 4-1. KEYNOTE-164/158 試験における dMMR 固形がん種別奏効割合<sup>58,59)</sup>

	N	奏効割合
		n (%)
大腸がん	61	17 (28%)*
大腸がん以外の固形がん	94	35 (37%)**
子宮内膜がん	24	13 (54%)
胃がん	13	6 (46%)
小腸がん	13	4 (31%)
膵がん	10	1 (10%)
胆道がん	9	2 (22%)

副腎皮質がん	3	1 (33%)
中皮腫	3	0 (0%)
小細胞肺がん	3	2 (67%)
子宮頸がん	2	1 (50%)
神経内分泌腫瘍	2	0 (0%)
甲状腺がん	2	0 (0%)
尿路上皮がん	2	1 (50%)
脳腫瘍	1	0 (0%)
卵巣がん	1	0 (0%)
前立腺がん	1	0 (0%)
後腹膜腫瘍	1	1 (100%)
唾液腺がん	1	1 (100%)
肉腫	1	1 (100%)
精巣腫瘍	1	0 (0%)
扁桃がん	1	1 (100%)

\*大腸がん奏効割合 95%CI: 17-41%

\*\*大腸がん以外の固形がん奏効割合 95%CI: 28-48%

また既治療 dMMR 大腸がんを対象としたニボルマブ単剤療法またはニボルマブ+抗 CTLA-4 抗体薬イピリムマブ併用療法の試験 (CheckMate-142 試験) では、ORR はそれぞれ 31%、55%、PFS 中央値はそれぞれ未到達という良好な結果が報告されている<sup>64,65)</sup>。治療効果は PD-L1 発現の程度や *BRAF/KRAS* 遺伝子変異の有無、リンチ症候群か否かに関わらず認められた。また、EORTC QLQ-C30 を用いた患者評価では、QOL や臨床症状の改善を認めた<sup>64,65)</sup>。この結果をもとに 2017 年 8 月フルオロピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法後に病勢進行した dMMR 転移性大腸がんに対してニボルマブ単剤療法が、2018 年 7 月にニボルマブ・イピリムマブ併用療法が FDA で承認された。本邦においても本試験の結果より 2020 年 2 月に同じ対象集団に対してニボルマブ単剤療法が、2020 年 9 月にニボルマブ・イピリムマブ併用療法が承認された。抗 PD-L1 抗体薬であるデュルバルマブにおいても、dMMR 大腸がんを対象とした第 II 相試験、dMMR 固形がんを対象とした第 I / II 相試験が行われ、ORR は大腸がんでは 22%、全体で 23%と有効性が示された<sup>66)</sup>。その他にも症例報告や前向き第 II 相試験の dMMR サブグループ解析などで、dMMR 固形がんに対する有効性が再現された。

dMMR 大腸がんでは KEYNOTE-164 試験により、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴を有する患者 (コホート A) だけでなく、1レジメン以上の化学療法歴を有する患者 (コホート B) においても 63 例での治療成績として、ORR

32% (95%CI 21-45)、PFS 中央値 4.1 か月 (95%CI 2.1-NR)、OS 中央値未到達と良好な結果が報告されている。さらに、未治療切除不能進行・再発大腸がんを対象とした標準治療とペムブロリズマブ単剤療法の有効性を検証した第 III 相試験である KEYNOTE-177 試験が行われた。主要評価項目である PFS の中央値はペムブロリズマブ群で 16.5 か月 (95% CI 5.4-32.4)、標準治療群 8.2 か月 (95% CI 6.1-10.2) と有意差をもってペムブロリズマブ群の PFS 延長が示された (HR 0.60、95% CI 0.45-0.80、 $p=0.0002$ )。ORR はペムブロリズマブ群 43.8% (95% CI 35.8-52.0)、標準治療群 33.1% (95% CI 25.8-41.1) とペムブロリズマブ群で高かった<sup>67)</sup>。OS 中央値はムブロリズマブ単剤群が未到達 (95%CI 49.2-NR)、標準化学療法群が 36.7 か月 (95%CI 27.6-NR) だった (HR 0.74、95%CI 0.53-1.03、 $p=0.0359$ )<sup>68)</sup>。ペムブロリズマブ単剤群で良い傾向が認められたが有意な差ではなかったのは、標準治療群において 60% の症例で後治療に免疫チェックポイント阻害薬が投与されていたことが 1 つの原因と考えられる。本試験の結果より切除不能進行・再発 dMMR 大腸がんの 1 次治療としてペムブロリズマブは 2020 年 6 月に FDA で承認され、本邦においても 2020 年 9 月に承認申請が行われている。

CheckMate-142 試験においても未治療 dMMR 大腸がんに対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法の有効性が検証されており、ORR は 60% (95%CI 44.3-74.3) と良好な抗腫瘍効果を示した事が報告された。その他にも未治療 dMMR 大腸がんを対象とした標準治療と抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を比較検証する第 III 相試験も実施されており (COMMIT 試験、CheckMate-8HW)、結果が待たれる。

がん種や治療ライン毎の十分な症例数での報告ではないものの、dMMR 固形がんでは一貫して免疫チェックポイント阻害薬の有効性が確認されている。分子生物学的にも dMMR 固形がんでは共通して高い免疫原性が示唆されている。有害事象は、しばしば生じる重篤な免疫関連有害事象への留意は必要であるものの、概ね忍容可能である。よって、有効性・安全性の観点から免疫チェックポイント阻害薬の臓器特異的な適応が得られていない固形がんを含めて、全ての dMMR 固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬は有力な治療選択肢となりえる。がん増悪時に患者の全身状態が悪化する場合も多く、dMMR 判定検査の turnaround time (TAT) を考慮すれば、早めに dMMR 判定検査を実施し、免疫チェックポイント阻害薬の適応の有無を判断しておくことが望ましい。大腸がんにおいては治療開始前の評価が必要である。がん種によっては治療戦略決定に必要なバイオマーカー検査 (大腸がんにおける RAS/BRAF 検査、胃がんにおける HER2 検査、非小細胞肺癌における EGFR、ALK や PD-L1 発現検査等) があり、同時に検査することが望ましいが、バイオマーカーの優先度を考慮する必要もある。

以上より、切除不能進行・再発固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応の適応を判断するために、dMMR 判定検査を強く推奨する。

**CQ1-2 MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を考慮する。

**推奨度 Expert Consensus Opinion [SR: 1, R: 10, ECO:5, NR: 0]**

2021年6月時点で、実地臨床で使用可能な免疫チェックポイント阻害薬と適応となる固形がんは別添の通りである。MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬の使用が可能である固形がんでは、MMR 機能によらず適応が判断されることから原則として dMMR 判定検査を実施する必要はないと考えられる。しかし、PD-L1 発現等の dMMR 以外のバイオマーカーによって免疫チェックポイント阻害薬の適応が判断される固形がんではマーカーが陰性だった場合、dMMR であれば免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できると考えられることから、dMMR 判定検査を実施することが推奨される。

**CQ1-3 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。

**推奨度 No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]**

悪性黒色腫では、術後補助療法として抗 PD-1 抗体薬の有効性が示され、薬事承認されている (KEYNOTE-054 試験<sup>69)</sup>、ONO-4538-21 試験<sup>70)</sup>。さらに、非小細胞肺癌では白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法 (CRT) 後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行例 (ステージ III) を対象とし、抗 PD-L1 抗体薬デュルバルマブを逐次投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である PACIFIC 試験の結果、薬事承認されている<sup>71)</sup>。しかし、これらの試験では MMR 機能による効果の差は報告されていないことから、治療前の dMMR 判定検査は原則不要である。また、それ以外の固形がんにおいては、周術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の有効性は確立されていないことから、局所療法で根治可能な場合には治療薬の選択のための dMMR 判定検査は原則不要である。以上より、現時点では局所進行および転移が認められない固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するために、

dMMR 判定検査は推奨されない。

ただし、大腸がんでは、特に Stage II 大腸がんにおいて、dMMR は予後良好因子であり、dMMR であればフルオロピリミジンによる補助化学療法が不要であるということが知られており、補助化学療法の実施の判断のために、dMMR 判定検査を行うことが望ましいとされている(詳細は「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス第 3 版」参照)。さらに、現在 Stage III の dMMR 大腸がんに対して術後補助化学療法として FOLFOX 療法とアテゾリズマブの併用療法の有効性を検証する試験(ATOMIC, Alliance A021502)が行われている。その他、多数の術前後の免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検証する試験や、局所進行がんに対して放射線化学療法と併用する試験が行われており、良好な結果が得られれば局所治療で根治可能な固形がんに対しても dMMR 判定検査が必要となってくる。

**CQ1-4 免疫チェックポイント阻害薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

免疫チェックポイント阻害薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。

**推奨度 No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]**

一部の固形がんでは MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬が薬事承認されている。既に免疫チェックポイント阻害薬が投与されている場合に、異なる免疫チェックポイント阻害薬を投与する際の効果は一部報告されている。ニボルマブを 1 次治療として受けた非小細胞肺癌において、2 次治療以降に抗 PD-1 抗体薬を投与された症例を後方視的に検討した結果、1 次治療のニボルマブが 3 カ月以上であった症例で優位に有効性が高かったことが報告されている<sup>72)</sup>。しかし、前向き試験での検討はなく、MMR 機能による効果の差は示されていない。よって、免疫チェックポイント阻害薬を投与する目的に、既に使用された固形がん患者に対し dMMR 判定検査は推奨しない。

**CQ1-5 すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨する。

**推奨度 Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]**

リンチ症候群の患者に発生した大腸がんで dMMR の頻度は 80-90%<sup>73)</sup>と高いものの、リンチ症候群の患者で発生する腫瘍が必ずしも dMMR であるとは限らない。免疫チェックポイント阻害薬の有効性は、腫瘍の MMR 機能によって影響を受けることから、リンチ症候群の患者においても pMMR の腫瘍には免疫チェックポイント阻害薬の効果は期待できないと考えられる。よって、リンチ症候群の患者に発生した腫瘍に対しても、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための、dMMR 判定検査が推奨される。

## CQ2 dMMR 判定検査法

PubMed で“MSI or microsatellite instability or MMR or mismatch repair”, “neoplasm”, “IHC or immunohistochemistry”, “PCR or polymerase chain reaction”, “NGS or next generation sequencer” のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 1031 編、Cochrane Library から 120 編が抽出された。一次スクリーニングで 669 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 537 編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

**CQ2-1 免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査は勧められるか？**

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査を強く推奨する。

**推奨度 Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]**

KEYNOTE の 5 つの試験（KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験（コホート A）、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験）の dMMR 固形がん症例の統合解析では、各施設の判定において IHC 検査または MSI 検査で dMMR と判定された患者が登録され、ペムブロリズマブの良好な抗腫瘍効果が示されている。149 名のうち、60 名が MSI 検査のみ、47 名が IHC 検査のみ、42 名が両方の検査で dMMR と判定されている<sup>74)</sup>。そのうち、14 名のみが中央検査施設での MSI 検査により MSI-H と確定されている。また、dMMR と判定された大腸がん患者を対象としたニボルマブ療法の第 II 相試験（Checkmate-142 試験）でも、各施設での IHC 検査または MSI 検査で dMMR と判定された患者が登録され、ニボルマブ・イピリムマブの有効性が示されている<sup>64)</sup>。以上より、がん種による違いが存在する可能性はあるものの、少なくとも IHC 検査または MSI 検査のいずれかにより dMMR と判定されれば、免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果が期待できると考えられる。

本邦では 2018 年 9 月、「MSI 検査キット（FALCO）」がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として薬事承認された。2021 年 6 月現在、「ペムブロリズマブの固形がん患者への適応を判断するための補助」「ニボルマブの結腸・直腸癌患者への適応を判定するための補助」「大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助」「大腸癌における化学療法の選択の補助」を使用目的として承認されている。国内のどの施設からも本検査をオーダーすることが可能であり、検査は質保証された検査機関で実施される。また、本検査キットは組織全体に占める腫瘍部位の割合が 40%以上の場合には、腫瘍組織のみでも MSI status 判定が可能であり、利便性も高い<sup>47)</sup>。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI

検査は強く推奨される。

**CQ2-2 免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は勧められるか？**

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査を強く推奨する。

**推奨度 Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]**

先に述べたように、KEYNOTE の 5 つの試験の統合解析、Checkmate-142 試験ともに各施設での IHC 検査または MSI 検査で dMMR と診断された患者を対象とし、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されており、両試験において IHC 検査においてのみ dMMR と判定された患者においても免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されている。実際、Checkmate-142 試験では、MSI 検査（ベセスダパネルに用いられている 5 つのマーカーと TGF-beta receptor type-2）による中央判定を行っているが、各施設では IHC 検査により dMMR と判定された 74 例のうち 14 例が Non MSI-H と判定された。しかし、14 例のうち 3 例（21%）で奏効が得られており<sup>64)</sup>、IHC 検査と MSI 検査の結果が一致せずどちらか一方のみで dMMR と診断されている場合でも、免疫チェックポイント阻害薬による抗腫瘍効果は期待できると考えられる。IHC 検査は MSI 検査や NGS 検査と比較して安価に各医療機関で実施することが可能である。**2020 年 12 月、本邦において癌組織中に発現する MMR タンパク (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) をそれぞれ検出する IHC 用の検査キット 4 製品からなる「ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損検出キット」が製造販売承認申請された。**

**以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は強く推奨される。**

MSI 検査と IHC 検査は、高い一致率が報告されている<sup>75,76)</sup>一方で、不一致例の存在も報告されている。その一例として、MMR 遺伝子の病的なミスセンスバリエーションがあげられる<sup>77,78)</sup>。この場合、MMR 機能喪失したタンパク質が発現しているため、MSI 検査では MSI-H を示し dMMR と判定されるが、IHC 検査では MMR タンパクが検出され、pMMR（偽陰性）と判定される。dMMR であるこの腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬の効果は期待できると想定される。このようなミスセンスバリエーションはリンチ症候群の 5%程度を占めると報告されている<sup>79)</sup>。また、MSI 検査の偽陰性の原因としては、腫瘍細胞比が低い場合などが考えられるため、MSI 検査（FALCO）では 50%以上の腫瘍細胞比が推奨されている。一方で、IHC 検査または MSI 検査による陽性的中率は 90%以上と報告されている<sup>76)</sup>。IHC 検査または MSI 検査で dMMR 固形がんとして診断され、免疫チェックポイント阻害薬を投与された症例のうち、奏効が得られなかった症例を再度 MSI 検査と IHC 検査両方で評価すると

60%が MSI-L/MSS/pMMR であったとの報告もある<sup>76)</sup>。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬による恩恵が受けられる患者を幅広く拾いあげるという観点から、両検査の特性を理解して検査を行う必要があり、偽陰性・偽陽性の理由が想定可能な場合や検査精度・結果に疑問が残る場合には、もう一方の検査を追加実施することを検討する。

### QC2-3 免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、NGS 検査は勧められるか？

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を強く推奨する。

**推奨度 Recommendation [SR: 7, R: 9, ECO: 0, NR: 0]**

本邦において、2018年12月27日、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的、および一部の分子標的治療薬の適応判定のため体細胞遺伝子異常を検出する目的で FoundationOne® CDx が製造販売承認された。FoundationOne® CDx には NGS 法による MSI 判定も付随していることから、それぞれのがん種毎に、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査対象及び時期で、包括的ながんゲノムプロファイリング検査と同時に MSI 検査 (NGS 法) が実施される。2021年6月、本邦において FoundationOne® CDx が高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有するがんに対するニボルマブおよびペムブロリズマブのコンパニオン診断として承認された。しかし、FoundationOne® CDx 検査の実施には施設要件があることから、NGS 法による dMMR 判定は国内の限られた施設のみでしかアクセスできないと予想される。さらに、FoundationOne® CDx では一定程度の failure rate があり、解析に必要な DNA 量も多いことから検査の feasibility に課題がある。

ペムブロリズマブの FDA 承認申請に用いられた KEYNOTE の 5 試験や Checkmate-142 試験では、dMMR のスクリーニング検査に NGS 検査は含まれていない。しかしながら、NGS 検査による MMR 機能の判定と MSI 検査は、マイクロサテライトの反復回数を用いて dMMR かどうかを判定しているという点でその測定原理も類似し、また両者の一致率は、大腸がん 99.4%、大腸がん以外の固形がん 96.5% と極めて高いことが報告されている<sup>80)</sup>。さらに、不一致例を解析すると IHC 検査では dMMR であり、NGS 検査がより有用であることも示唆されている。そのため、MSI 判定の分析学的妥当性が確立された NGS 検査によって MSI-H と判定された患者に対し、コンパニオン診断薬 MSI 検査 (FALCO) や IHC 検査での再確認は科学的には不要である。以上より、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析的妥当性が確立された NGS 検査は強く推奨される。

## 5. 参考資料

### 5.1 NCCN ガイドライン (2021 年 6 月時点)

それぞれのがん種に対するガイドライン内での検査に対する推奨、免疫チェックポイント阻害薬に対する推奨、臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されているかを以下に示す。

表 5-1. NCCN ガイドラインにおける MSI 検査/IHC 検査推奨

Guideline	Version. Year	Testing	Comment
Anal carcinoma	2. 2021	MSI/MMR testing is not required	MSI is uncommon in anal cancer, response to PD-1/PD-L1 inhibitors occur in 20-24% of patients. Anal cancers may be responsive to PD-1/PD-L1 inhibitors because they often have high PD-L1 expression and/or a high tumor mutational load despite being microsatellite stable (MSS).
Basal cell skin cancer	2. 2021	-	-
Bladder cancer	3. 2021	-	-
Bone cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab is a systemic treatment option for adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high or mismatch repair deficient solid tumors that have progressed prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Breast cancer	5. 2021	IHC/PCR	Pembrolizumab is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high or mismatch repair deficient solid tumors that have progressed prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
CNS cancer	1. 2021	-	-
Cervical cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	Second-line therapy Pembrolizumab for MSI-H/dMMR tumors

Colon cancer	2. 2021	MSI/MMR testing	[Nivolumab±ipilimumab] or pembrolizumab [preferred] dMMR/MSI-H only
Dermatofibrosarcoma protuberans	1. 2021	-	-
Esophageal and esophagogastric junction cancer	3. 2021	PCR for MSI and IHC for MMR proteins	Pembrolizumab for MSI-H or dMMR tumors
Gastric cancer	3. 2021	Universal testing for MSI by PCR/MMR by IHC is recommended in all newly diagnosed patients	Pembrolizumab for MSI-H or dMMR tumors
Gastrointestinal stromal tumors	2. 2021	-	-
Gestational trophoblastic neoplasia	2. 2021	-	-
Head and neck cancer	3. 2021	-	Pembrolizumab for MSI-H tumors
Hepatobiliary cancer	3. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab Consider if MSI-H HCC
Kaposi sarcoma	2. 2021	-	-
Kidney cancer	4. 2021	-	-
Malignant pleural mesothelioma	2. 2021	-	-

Melanoma	2. 2021	-	-
Merkel cell carcinoma	1. 2021	-	-
Neuroendocrine and adrenal tumors	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab can considered for patients with mismatch repair deficient, microsatellite instability high that have progressed prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Non-small cell lung cancer	5. 2021	-	-
Occult primary	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (dMMR/MSI-H)
Ovarian cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (for microsatellite instability high or mismatch repair deficient solid tumors and no satisfactory alternative treatment options)
Pancreatic cancer	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (dMMR/MSI-H)
Penile cancer	2. 2021	-	Pembrolizumab, if unresectable or metastatic, microsatellite instability high or mismatch repair deficient tumor that has progressed following prior treatment and no satisfactory alternative treatment options.
Prostate cancer	2. 2021	Tumor testing for MSI-H or dMMR	Pembrolizumab for MSI-H or dMMR
Rectal cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	[Nivolumab±ipilimumab] or pembrolizumab [preferred] dMMR/MSI-H only
Small bowel adenocarcinoma	1. 2021	Universal testing for MSI by PCR/MMR by IHC is	[Nivolumab±ipilimumab] or pembrolizumab (dMMR/MSI-H only)

		recommended in all newly diagnosed patients Testing for MSI may be performed by validated NGS panels	
Small cell lung cancer	3. 2021	–	–
Soft tissue sarcoma	2. 2021	–	–
Squamous cell skin cancer	1. 2021	–	–
Testicular cancer	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (dMMR/MSI-H)
Thymomas and thymic carcinomas	1. 2021	Molecular testing	–
Thyroid carcinoma	1. 2021	–	For advanced, progressive, or threatening disease, genomic testing to identify actionable mutations (including ALK, NTRK, and RET gene fusions), DNA mismatch repair, microsatellite instability, and tumor mutational burden.
Uterine neoplasms	3. 2021	Universal testing of endometrial carcinomas for MMR	Pembrolizumab (for dMMR/MSI-H)

		proteins/MSI	
<b>Vulvar cancer</b>	3. 2021	MMR/MSI testing	Pembrolizumab (second line for dMMR/MSI-H tumors)
<b>Wilms tumor</b>	2. 2021	-	-

## 5.2 ESMO ガイドライン

### ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

#### Recommendation: MSI testing

- MSI testing in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling.
- MSI testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC.

### Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

#### Recommendation: Tumour mismatch repair (MMR) testing

- Immunohistochemistry (IHC) tests for MMR proteins or PCR tests for microsatellite instability (MSI) in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling
- Tumour MMR testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC

**ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach**

表 5-2. Summary table of recommendations for MSI testing in the framework of immunotherapy and comments

<b>Recommendation A: Immunohistochemistry</b>	The first test of choice is IHC, using antibodies recognising the four MMR proteins: MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2.
Coefficient of Agreement: strong (8.7)	
<i>Main comment: MMR proteins form heterodimers; for a correct IHC interpretation, the consensus panel highlights that mutations in MLH1 are associated with IHC loss of both MLH1 and PMS2, while mutations in MSH2 are associated with IHC loss of both MSH2 and MSH6. There exist isolated losses of PMS2, MSH2 or MSH6, this strengthening the recommendation to use all four antibodies.</i>	
<b>Recommendation B: Polymerase Chain Reaction</b>	In case of doubt of IHC, confirmatory molecular analysis is mandatory. The first-line of molecular analysis is represented by PCR. It can be carried out using two possible panels: (i) a panel with two mononucleotide (BAT-25 and BAT-26) and three dinucleotide (D5S346, D2S123 and D17S250) repeats and (ii) a panel with five poly-A mononucleotide repeats (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27). The five poly-A panel is the recommended panel given its higher sensitivity and specificity.
Coefficient of agreement: strong (8.6)	
<i>Main comment: both the suggested panels have been and are being used to assess MSI in clinical trials. Molecular tests guarantee the highest values of specificity and sensitivity in MSI testing.</i>	
<b>Recommendation C: Next-generation Sequencing</b>	NGS represents another type of molecular tests to assess MSI. Its main advantages are represented by the possibilities of coupling MSI analysis with the determination of tumour mutational burden (TMB).
Coefficient of agreement: very strong (9.0)	
<i>Main comment: NGS should be carried out only in selected centres devoted to these techniques.</i>	

### 5.3 国内ガイドラインでの記載

「大腸癌治療ガイドライン」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス」、「産婦人科診療ガイドライン（外来編）」にリンチ症候群、スクリーニングについて記載あり。（大腸癌関連ガイドラインには抗 PD-1 抗体薬についても記載あり。）日本胃癌学会から「高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する進

行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対するペムブロリズマブ単剤療法に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント」が公開されている。「がん免疫療法ガイドライン」では免疫療法・irAE の管理・各がん種に対する（dMMR 固形がんも含む）免疫療法のエビデンスについて記載されている。



## 5.4 別添図表

### 別添表 1. アムステルダム基準 II (1999)

少なくとも 3 人の血縁者が HNPCC\* (リンチ症候群) 関連がん (大腸がん、子宮内膜がん、腎盂・尿管がん、小腸がん) に罹患しており、以下の全てを満たしている。

1. 1 人の罹患者はその他の 2 人に対して第 1 度近親者である。
2. 少なくとも連続する 2 世代で罹患している。
3. 少なくとも 1 人のがんは 50 歳未満で診断されている。
4. 腫瘍は病理学的にがんであることが確認されている。
5. FAP\*\* が除外されている。

\*HNPCC: hereditary nonpolyposis colorectal cancer, \*\*FAP: familial adenomatous polyposis

### 別添表 2. 改訂ベセスダガイドライン (2004)

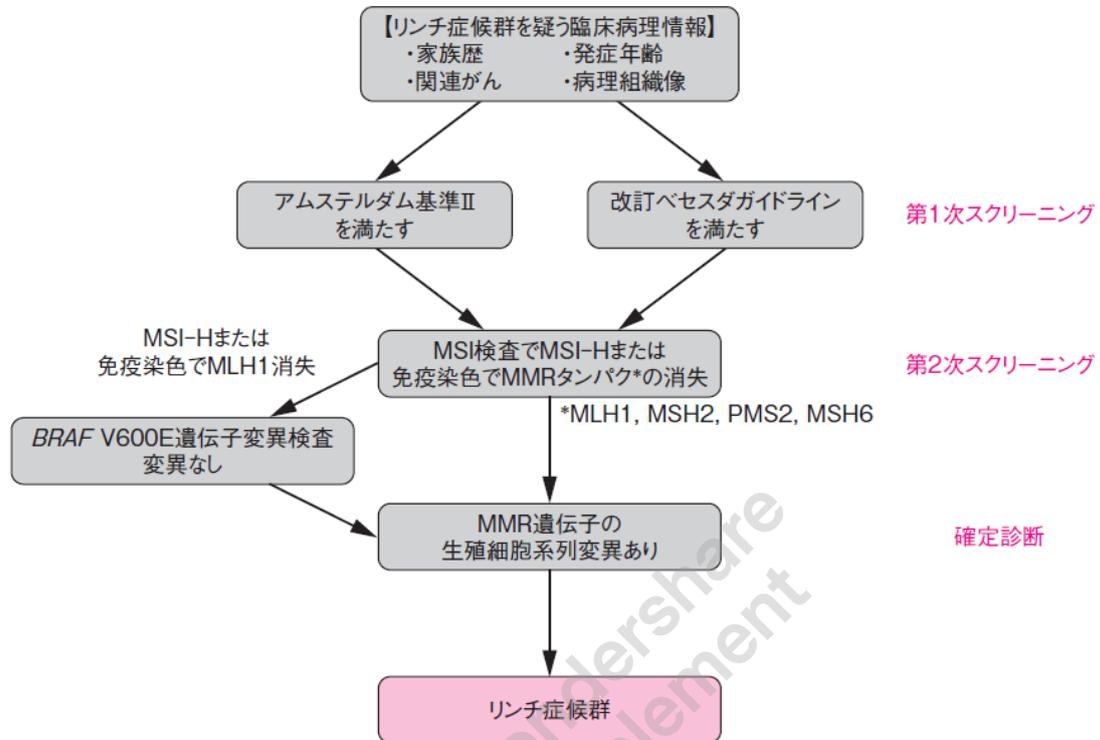
以下の項目のいずれかを満たす大腸がん患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。

1. 50 歳未満で診断された大腸がん。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸がんあるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍\*がある。
3. 60 歳未満で診断された MSI-H の組織学的所見\*\*を有する大腸がん。
4. 第 1 度近親者が 1 人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち一つは 50 歳未満で診断された大腸がん。
5. 年齢に関わりなく、第 1 度あるいは第 2 度近親者の 2 人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん。

\*大腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵がん、胆道がん、小腸がん、腎盂・尿管がん、脳腫瘍 (通常は Turcot 症候群にみられる glioblastoma)、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

\*\*腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液がん・印環細胞がん様分化、髄様増殖

別添図 1. リンチ症候群の診断手順（「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」より引用）



## 参考文献

1. McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer*. 2004; 3(2): 101-107.
2. Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 2011; 32(4): 407-414.
3. Niessen RC, Hofstra RM, Westers H et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009; 48(8): 737-744.
4. Goel A, Nguyen TP, Leung HC et al. De novo constitutional MLH1 epimutations confer early-onset colorectal cancer in two new sporadic Lynch syndrome cases, with derivation of the epimutation on the paternal allele in one. *Int J Cancer*. 2011; 128(4): 869-878.
5. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(10): 919-932.
6. Peltomaki P. Lynch syndrome genes. *Fam Cancer*. 2005; 4(3): 227-232.
7. Bakry D, Aronson M, Durno C et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer*. 2014; 50(5): 987-996.
8. Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci*. 2021; 112(3): 1105-1113.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-413.
10. Alicia Latham, Preethi Srinivasan, Yelena Kemel et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(4): 286-295.
11. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016; 22(11): 1342-1350.
12. Funkhouser WK Jr., Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14(2): 91-103.
13. Asaka S, Arai Y, Nishimura Y et al. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis*. 2009; 30(3): 494-499.
14. Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett*. 2004;

- 216(1): 55-62.
15. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017; 37(1): 239-247.
  16. Kajiwarra T, Shitara K, Denda T et al. The Nationwide Cancer Genome Screening Project for Gastrointestinal Cancer in Japan (GI-SCREEN): MSI-status and cancer-related genome alterations in advanced colorectal cancer (CRC)-GI-SCREEN 2013-01-CRC sub-study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl\_15): abstr 3537.
  17. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer.* 2004; 108(2): 237-242.
  18. An JY, Kim H, Cheong JH et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: Its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer.* 2012; 131(2): 505-511.
  19. Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T et al. Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology.* 1999; 116(6): 1348-1357.
  20. Choi YY, Bae JM, An JY et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2014; 110(2): 129-135.
  21. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology.* 2005; 128(3): 590-599.
  22. Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R et al. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis.* 2004; 25(4): 541-547.
  23. Goeppert B, Roessler S, Renner M et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer.* 2019; 120(1): 109-114.
  24. Roa JC, Roa I, Correa P et al. Microsatellite instability in preneoplastic and neoplastic lesions of the gallbladder. *J Gastroenterol.* 2005; 40(1): 79-86.
  25. Cloyd JM, Chun YS, Ikoma N et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Biliary Tract Cancers Associated with Lynch Syndrome. *J Gastrointest Cancer.* 2018; 49(1): 93-96.
  26. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H et al. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res.* 2001; 61(7): 3139-3144.
  27. Humphris JL, Patch AM, Nones K et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer.

- Gastroenterology. 2017; 152(1): 68-74.
28. Cloyd JM, Katz MHG, Wang H et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2017; 152(11): 1086-1088.
  29. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(6): 1326-1336.
  30. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O et al. Prevalence of Microsatellite Instability in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 1061-1065.
  31. Riazzy M, Kalloger SE, Sheffield BS et al. Mismatch repair status may predict response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28(10): 1383-1389.
  32. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 400-408.
  33. Pal T, Permeth-Wey J, Kumar A et al. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(21): 6847-6854.
  34. Goodfellow PJ, Buttin BM, Herzog TJ et al. Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(10): 5908-5913.
  35. Kim J, Kong JK, Yang W et al. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. *Cancers.* 2018; 10(9): E279.
  36. Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 2009; 75(2): 141-149.
  37. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2013; 34(3): 490-497.
  38. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(68): 112258-112267.
  39. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011; 305(22): 2304-2310.
  40. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Dutch Lynch Syndrome Study Group. Risks of

- Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):193-201.
41. Tashiro H, Lax SF, Gaudin PB et al. Microsatellite instability is uncommon in uterine serous carcinoma. *Am J Pathol.* 1997; 150(1): 75-79.
  42. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer.* 2006; 106(1): 87-94.
  43. Huang D, Matin SF, Lawrentschuk N et al. Systematic Review: An Update on the Spectrum of Urological Malignancies in Lynch Syndrome. *Bladder Cancer.* 2018; 4(3): 261-268.
  44. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol.* 2017; 30(1): 146-156.
  45. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018; 12(8): 1286-1295.
  46. Brennetot C, Buhard O, Jourdan F et al. Mononucleotide repeats BAT-26 and BAT-25 accurately detect MSI-H tumours and predict tumor content: implications for population screening. *Int J Cancer.* 2005; 113(3): 446-450.
  47. Bando H, Okamoto W, Fukui T et al. Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Sci.* 2018; 109(11): 3411-3415.
  48. Patil DT, Bronner MP, Portier BP et al. A five - marker panel in a multiplex PCR accurately detects microsatellite instability - high colorectal tumors without control DNA. *Diagn Mol Pathol.* 2012; 21(3): 127-133.
  49. Wang Y, Shi C, Eisenberg R et al. Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results? *J Mol Diagn.* 2017; 19(1): 57-64.
  50. Shia J, Tang LH, Vakiani E et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(11): 1639-1645.
  51. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC et al. MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn.* 2015; 17(6): 705-714.
  52. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
  53. Middha S, Zhang L, Nafa K et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability

- Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
54. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1342-1350.
  55. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
  56. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11(11): 3887-3895.
  57. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-413.
  58. KEYNOTE-164 承認時評価資料
  59. KEYNOTE-158 承認時評価資料
  60. Domingo E, Laiho P, Ollikainen M et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet.* 2004; 41(9): 664-668.
  61. Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet.* 2017; 91(4): 507-519.
  62. Larouche V, Atkinson J, Albrecht S et al. Sustained complete response of recurrent glioblastoma to combined checkpoint inhibition in a young patient with constitutional mismatch repair deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(12): e27389.
  63. AlHarbi M, Ali Mobark N, AlMubarak L et al. Durable Response to Nivolumab in a Pediatric Patient with Refractory Glioblastoma and Constitutional Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Oncologist.* 2018; 23(12): 1401-1406.
  64. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182-1191.
  65. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 773-779.
  66. Segal NH, Wainberg ZA, Overman MJ et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with microsatellite instability–high (MSI-H) tumors. *J Clin Oncol.* 2019; 37(suppl\_4): abstr670.
  67. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2207-2218.

68. Andre T, Shiu KK, Kim TW et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO*. 2021; 39(15\_suppl):abstr 3500
69. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1789-1801.
70. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010; 28(18): 3042-3047.
71. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342-2350.
72. Levra MG, et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. *Lung Cancer*. 2020; 140: 99-106.
73. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res*. 1994; 54(7): 1645-1648.
74. KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験 FDA 承認時評価資料
75. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG, et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology* 2021;78(3):401-413.
76. Cohen R, Hain E, Buhard O et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol*. 2018 [Epub ahead of print].
77. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al. Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol*. 2005; 207(4): 385-395.
78. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res*. 2002; 62(12): 3485-3492.
79. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16(6): 405-417.
80. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N et al. Microsatellite instability status determined by



next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018; 7(3): 746-756.



## 11. *NTRK* (neurotrophic receptor tyrosine kinase)

### 6.1 *NTRK* とは (表 6-1)

がん遺伝子としての *NTRK1* 遺伝子は 1982 年 Pulciani、Barbacid らにより、大腸がん組織を用いた gene transfer assay の中で発見され、OncB として報告された<sup>1</sup>。現在では *NTRK* 遺伝子ファミリーは *NTRK1*~3 までが知られている。*NTRK1*~3 はそれぞれ受容体型チロシンキナーゼである tropomyosin receptor kinase (TRK) A、TRKB、TRKC をコードする。TRKA は神経系に発現し、nerve growth factor (NGF) が結合するとリン酸化される<sup>2,3</sup>。TRKB に対しては brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と neurotrophin (NT)-4、TRKC に対して NT-3 がそれぞれリガンドとして知られる。NT-3 はほかの TRK にも結合するが、TRKC への親和性が最も高い。TRKA は疼痛や体温調整、TRKB は運動、記憶、感情、食欲、体重のコントロール、TRKC は固有感覚に影響する。TRK にリガンドが結合すると、細胞内チロシン残基の自己リン酸化が起こり、下流の PLC- $\gamma$  経路、MAPK 経路、および PI3K/AKT 経路などの活性化が起こり、細胞の分化、生存や増殖などが引き起こされる<sup>4,5</sup>。

表 6-1. *NTRK* 遺伝子

遺伝子	<i>NTRK 1</i>	<i>NTRK 2</i>	<i>NTRK 3</i>
同義語	MTC; TRK; TRK1; TRKA; p140-TrkA	OBHD; DEE58; EIEE58; TrkB	TRKB; TRKC; TrkC; gp145(trkC)
遺伝子座	1q23.1	9q21.33	15q25.3
exon 数	19	28	35
NCBI Entrez Gene	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491</a>
	4	5	6

### 6.2 *NTRK* 遺伝子異常

*NTRK* 遺伝子変化には様々なものがあるが、悪性腫瘍の治療上重要なのは *NTRK* 遺伝子のミスセンスバリエーションと *NTRK* 融合遺伝子である。

#### 6.2.1 遺伝子バリエーション、遺伝子増幅

*NTRK* 遺伝子バリエーションは、大腸がん、肺がん、悪性黒色腫、急性白血病などで報告されているが、いずれも TRK キナーゼ活性は wild type と同程度かむしろ低下している(表 6-2)<sup>6</sup>。

*NTRK* 遺伝子のミスセンスバリエーションと悪性腫瘍発生との関連については確立されていないが、キナーゼ領域にかかわる遺伝子のミスセンスバリエーションが認められると、TRK 阻害薬であるラロトレクチニブやエヌトレクチニブの耐性となることが報告されており、一方、*NTRK1* splice variant TRKAIII と inframe deletion mutant ( $\Delta$ TRKA) が神経芽腫と急性骨髄性白血病で報告され、腫瘍原性が認められる<sup>7,8</sup>。*NTRK* 遺伝子と悪性腫瘍以外の疾患との関連については、遺伝性疾患である先天性無痛無汗症 4 型で *NTRK1* 遺伝子に病的バリエーションを有することが知られている。また、*NTRK* 遺伝子増幅は、乳がん、皮膚基底細胞がん、肺がん、神経芽腫などで報告されている。神経芽腫における TRKA、TRKC の発現は予後良好であることが報告されている<sup>9</sup>が、現在のところ腫瘍原性や治療標的としての意義は確立されていない。

表 6-2. *NTRK* 遺伝子変化 (ミスセンスバリエーション) と TRK キナーゼ活性

<i>NTRK</i>	がん種	アミノ酸変異	TRK キナーゼ活性
<i>NTRK1</i>	悪性黒色腫	M379I <sup>10</sup>	Wild-type と同程度
	悪性黒色腫	R577G	Wild-type と同程度
<i>NTRK2</i>	大腸がん	T695I <sup>11</sup>	活性低下
	大腸がん	D751N	活性低下
	肺がん	L138F	Wild-type と同程度
	悪性黒色腫	P507L	Wild-type と同程度
	肺がん	M713I <sup>12</sup>	活性低下
	肺がん	R715G	活性低下
	肺がん	R734C	活性低下

### 6.2.2 融合遺伝子

*NTRK* 融合遺伝子は多くのがん種において報告されている腫瘍原性の遺伝子変化である<sup>13</sup>。クロモソーム内あるいはクロモソーム間での転座により、*NTRK1*~*3* のキナーゼ部分を含む遺伝子の3'側と、パートナーとなる遺伝子（様々なものが報告されている）の5'側とで融合遺伝子が形成される。これにより、リガンド非依存性にキナーゼの活性化を来すようになると、発がんに寄与すると考えられている。ラロトレクチニブ、エヌトレクチニブの臨床試験で認められた融合遺伝子を表 6-2 に示す（エヌトレクチニブ 54 例、ラロトレクチニブ 55 例の統合結果）。

表 6-2 ロトレクチニブ、エヌトレクチニブの臨床試験で認められた融合遺伝子（承認申請時資料より作成）<sup>14-16</sup>

融合遺伝子	患者数	奏効患者数	奏効割合
<b>NTRK1</b>	<b>47</b>	<b>28</b>	<b>59.6%</b>
CD74-NTRK1	1	1	100.0%
CDC42BPA-NTRK1	1	1	100.0%
CGN-NTRK1	1	0	0.0%
CTRC-NTRK1	1	0	0.0%
EPS15L1-NTRK1	1	1	100.0%
ERC1-NTRK1	1	0	0.0%
GON4L-NTRK1	1	0	0.0%
IRF2BP2-NTRK1	2	2	100.0%
LMNA-NTRK1	7	3	42.9%
PDE4DIP-NTRK1	1	1	100.0%
PDIA3-NTRK1	1	0	0.0%
PEAR1-NTRK1	2	0	0.0%
PLEKHA6-NTRK1	2	1	50.0%
PPL-NTRK1	1	1	100.0%
SQSTM1-NTRK1	4	4	100.0%
TPM3-NTRK1	13	7	53.8%
TPR-NTRK1	5	5	100.0%
TRIM33-NTRK1	1	0	0.0%
TRIM63-NTRK1	1	1	100.0%
<b>NTRK2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>50.0%</b>



SQSTM1-NTRK2	1	0	0.0%
STRN-NTRK2	1	1	100.0%
<b>NTRK3</b>	<b>60</b>	<b>43</b>	<b>71.7%</b>
AKAP13-NTRK3	1	0	0.0%
EML4-NTRK3	2	0	0.0%
ETV6-NTRK3	50	38	76.0%
FAM19A2-NTRK3	1	0	0.0%
Inferred ETV6-NTRK3	3	3	100.0%
KIF7-NTRK3	1	0	0.0%
RBPMS-NTRK3	1	1	100.0%
TPM4-NTRK3	1	1	100.0%
<b>合計</b>	<b>109</b>	<b>72</b>	<b>66.1%</b>



### 6.3 NTRK 融合遺伝子のがん種別頻度

NTRK 融合遺伝子は、幅広いがん種にわたって認められる (表 6-3)<sup>5,17,18</sup>。一部のがん種では NTRK 融合遺伝子を高頻度に認め、唾液腺分泌がん(乳腺類似分泌がん)<sup>19,20</sup>、乳腺分泌がん<sup>21-23</sup>、乳児型線維肉腫 (先天性線維肉腫)<sup>24-27</sup>、先天性間葉芽腎腫などが該当する。これらのがん種で認められるのはほとんどの場合 ETV6-NTRK3 融合遺伝子である。それ以外のがん種では、NTRK 融合遺伝子の頻度は一般的に低い (表 6-3)。

表 6-3. NTRK 融合遺伝子の頻度

疾患	文献での頻度	TCGA データベースでの頻度 (n = 9,966) <sup>5</sup>
高頻度 (>50%) に認められる疾患	システマチックレビュー <sup>15</sup>	
乳腺分泌癌	92.87%	92%
乳児型線維肉腫	90.56%	86-91%
唾液腺分泌癌 (唾液腺乳腺類似分泌癌)	79.68%	93-100%
リード色素性紡錘形細胞母斑	56.52%	
多形腺腫	50.47%	
比較的高頻度に認められる疾患 (10-50%)	システマチックレビュー <sup>15</sup>	
乳頭状甲状腺癌 (小児)	25.93%	
分化型甲状腺癌 (小児)	22.22%	
先天性間葉芽腎腫 (全サブセット)	21.52%	
高悪性度神経膠腫	21.21%	40% (3 歳未満、非脳幹部) (4/10)、5.3% <sup>(+)</sup>
低悪性度粘表皮癌	20.00%	
唾液腺腺房細胞癌	11.11%	
びまん性脳脊髄膜グリア神経細胞腫瘍	10.00%	
低頻度に報告されている疾患	FoundationMedicine の集計データ (n = 217,086) <sup>16</sup>	
唾液腺癌	2.49%	

甲状腺癌	1.07%	2.34%
軟部肉腫	1.06%	0.76%
GIST (消化管間質腫瘍)	0.59%	
神経膠腫	0.33%	0.56% (神経膠芽腫)、0.94% (低悪性度神経膠腫)
腹膜癌	0.29%	
卵管癌	0.28%	
膀胱癌	0.23%	
乳癌	0.23%	0.18%
大腸癌	0.21%	0.97%
肝癌	0.19%	
子宮癌	0.19%	0.33% (子宮頸癌)
胆道癌	0.18%	
卵巣癌	0.18%	
非小細胞肺癌	0.17%	0.18%
骨サルコーマ	0.16%	
悪性黒色腫	0.16%	0.21%
胆管癌	0.15%	
前立腺癌	0.15%	
原発不明癌	0.14%	
胃癌	0.14%	
膵癌	0.13%	0.56%
小腸癌	0.10%	

† St. Jude PeCan Data Portal より (<https://pecan.stjude.cloud/#!/about>)。

唾液腺分泌がん (乳腺類似分泌がん、MASC) は、2010年にチェコの Skalova らが、唾液腺に生じた乳腺分泌がん類似した組織型の腫瘍について、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられることを報告した<sup>28</sup>。男性に多く、発症年齢は平均 44 歳と報告される<sup>29</sup>。

乳腺分泌がんは非常にまれな乳がんであり、頻度は全乳がん中<0.15%、発症年齢中央値 25 歳、両性に認められる<sup>30</sup>。多くはトリプルネガティブ乳がんである。*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられる。予後は良好であるが、長期経過後の再発も報告される。

乳児型線維肉腫は乳児悪性腫瘍の 12% を占め、36-80% では先天性であったとの報告もある。2 歳以降での発症はまれである。四肢発生が多い。*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられる。成人の線維肉腫と比べ予後良好である。化学療法の有効性、自然退縮例の報告もある<sup>31</sup>。

先天性間葉芽腎腫<sup>23</sup>は、生後 3 カ月までの腎腫瘍で最多である。悪性度は低く予後良好とされる。まれに両側性に発生し、また高カルシウム血症を認めることがある。

小児、特に 3 歳未満の乳幼児の高悪性度グリオーマは、年長児や成人の高悪性度グリオーマに比べて生命予後が良く、年長児腫瘍に高頻度でみとめる H3.1 および H3.3 遺伝子変異や、若年成人腫瘍に高頻度で認める *IDH1*、*IDH2* 遺伝子変異を認めない。近年、*NTRK* 融合遺伝子が高頻度で乳幼児腫瘍にみとめられることが報告されている<sup>32</sup>。

肺がんにおいては、7 施設 4872 例の検討では、11 例 (0.23%) に *NTRK* 融合遺伝子が認められ、6 例 (55%) が男性、非/軽喫煙者は 8 例 (73%)、年齢中央値は 47.6 歳であった<sup>33</sup>。9 例は腺癌であり、扁平上皮癌、神経内分泌癌<sup>34</sup>も検出された。

消化管間質腫瘍 (GIST) では多くの場合 *KIT* ないし *PDGFRA* に活性型の遺伝子変異を認めるが、これらを認めない wild-type GIST が GIST 全体の約 10%程度を占める。*NTRK* 融合遺伝子は wild-type GIST に認められる<sup>34</sup>。一方、最近では小規模研究ながら *NTRK* 融合遺伝子変異を有する消化管間葉系腫瘍は基本的に非 GIST であるという報告もある<sup>35</sup>。*NTRK* 融合遺伝子を認める間葉系腫瘍について WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours 第 5 版では、*NTRK*-rearranged spindle cell neoplasm (emerging) というカテゴリーを設けている<sup>23</sup>。

#### 6.4 *NTRK* 検査法

*NTRK* 融合遺伝子を検出する方法としては、NGS 法による検査、RT-PCR、FISH、IHC などがある<sup>36-39</sup>。

NGS 検査は、DNA ベースのものだけでなく、RNA ベースのものもあり、それぞれに利点と欠点がある。現在包括的なゲノムプロファイル検査として OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム<sup>40</sup>、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル<sup>41</sup>が薬事承認を得ている。また、先進医療としてこれらのほかに、Oncomine™ Target Test、Todai OncoPanel、TruSight Oncology 500 などが実施されている<sup>42</sup>。これらの検査は腫瘍組織における遺伝子変化を検討するものであるが、最近では血液中の遺伝子変化を検出する FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルが承認され<sup>43</sup>、リキッドバイオプシーの臨床導入が準備されている (2021 年 7 月現在)。リキッドバイオプシーは、検体の入手が容易であること、結果判明までの時間が短いことなどの利点があるものの、*NTRK* 融合遺伝子の検出については、たとえば FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルでは陽性的中率 47.4%とされており<sup>44</sup>、もし臨床的に *NTRK* 融合遺伝子の存在が強く疑われる場合で、リキッドバイオプシーで *NTRK* 融合遺伝子陰性の場合には、他の方法で確認を行うことを考慮すべきである。DNA ベースの検査は通常 FFPE 検体から DNA を抽出し検討を行う。Amplicon による方法か、Targeted hybridization capture が主流である。通常 *NTRK* 融合遺伝子のみならず他の遺伝子変化も同時に検討することができ、NGS 検査の利点の一つとなっている。既知の融合パートナーのみを検出するように設定されている検査では、未知のパートナーが偽陰性となること、繰り返し領域やイントロン全体のタイリングの問題から (例えば、*NTRK3* のイントロン領域は長く 193KB にもおよぶ)、染色体転座、逆位の検出感度

が低下する可能性が指摘されている。RNA ベースの検査法には、イントロンがスプライスされる利点がある。融合パートナーにかかわらず *NTRK* 融合遺伝子を検出できるものもある。RNA は DNA より不安定であるため、検体の質にもより注意が必要である。

*NTRK* 融合遺伝子では融合パートナーや break point が多岐にわたることから、Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) による *NTRK* 融合遺伝子の検討には限界がある。一部のがん種 (乳腺分泌癌、唾液腺分泌癌、乳児型線維肉腫など) では、検出される融合遺伝子はほぼ *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子に限定されており、このような場合には RT-PCR による検討も考慮されるが、もし臨床的に *NTRK* 融合遺伝子の存在が強く疑われる場合で、RT-PCR で *NTRK* 融合遺伝子陰性の場合には、他の方法で確認を行うことを考慮すべきである。最近では semi-specific RT-PCR により、融合パートナー不明の場合でも融合遺伝子を検出することも試みられている<sup>45</sup>。

Fluorescence in situ hybridization (FISH) ではどのような融合遺伝子パートナーであっても簡便に融合遺伝子の存在が確認できるものの、*NTRK 1~3* を検討するためには3回検討しなければならぬ。しかし *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が想定されるような場合 (乳腺分泌癌、唾液腺分泌癌、乳児型線維肉腫など) については FISH による検討も妥当である。FISH にもいくつかの限界があり、クロモゾーム内での再構成 (とくに *LMNA-NTRK1* など) の場合には、シグナルの判別が難しいことが知られており、偽陰性となる可能性がある<sup>46</sup>。

Immunohistochemistry (IHC) は融合遺伝子そのものを検出するものではなく TRK タンパク発現を検出するものであるが、他の方法と比較して安価であることもあり、検討が進められている。カクテル抗体を用いた IHC による検討では、TRK 蛋白発現がない場合には *NTRK* 融合遺伝子は認められなかったものの、偽陽性が多いことが報告されている<sup>47</sup>。現在もっともよく検討されている IHC は、pan-TRK 抗体の clone EPR17341 (Abcam、Roche/Ventana) である。多くの場合細胞質が陽性となるが、核 (*ETV6* など)、細胞膜 (TPM、TPR など) の染色も報告される。陽性のカットオフも定まっていないが、1%ないし 10%を陽性としている報告がみられる。報告にもよるが感度は 75%~96.7%、特異度は 92%~100%である<sup>48-51</sup>。しかし、*NTRK3* では感度が低下する報告もあり注意が必要である<sup>52</sup>。臨床的に *NTRK* 融合遺伝子の存在が強く疑われる場合で、IHC で TRK タンパク発現陰性の場合には、他の方法で確認を行うことを考慮すべきである。

そのほかの方法として、NanoString 社の遺伝子発現解析は、独自の分子蛍光バーコードを有する、標的分子の配列に特異的なプローブを、標的の核酸とハイブリダイズさせたのち、カートリッジの表面に固定し、各標的配列のカラーバーコードの並びを蛍光スキャナーによりデジタルカウントする方法で、FFPE 検体から調製した RNA サンプルでも良好なカウント結果が得られることが期待されている。*NTRK* 融合遺伝子の検出についてはまだ十分なデータがなく、今後の検討課題である。

## 6.5 TRK 阻害薬

TRK 阻害活性を有する薬剤の例を表 6-4 に示す。

現在本邦で承認されているのは、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブである。

エヌトレクチニブは、ROS1、TRK (および ALK) を阻害する経口チロシンキナーゼ阻害薬である。第 1 相試験である ALKA-372-001、STARTRK-1 と第 2 相試験である STARTRK-2 の統合解析結果が報告されており<sup>53</sup>、軟部肉腫、非小細胞肺癌、唾液腺分泌がんなど 54 例に対して、奏効割合 57.4%であった (図 6-3)。主な有害事象は味覚障害 (47.1%)、便秘 (27.9%)、疲労 (27.9%)、下痢 (26.5%)、末梢性浮腫 (23.5%)、めまい (23.5%)、クレアチニン上昇 (17.6%) などであった (表 6-5)。また、小児・若年を中心に行われた STARTRK-NG 試験でも、中枢神経系腫瘍を含め有効性が報告されている。

エヌトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんに対し、2017 年 5 月 Breakthrough Therapy に指定され 2019 年 8 月に FDA 承認、2017 年 10 月 EMA より PRIME (Priority Medicines) に指定され 2020 年 7 月に承認、本邦でも 2018 年 3 月に先駆け審査指定制度の対象品目として指定され、2019 年 6 月 18 日に *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がんに対して薬事承認された。エヌトレクチニブの前治療の数別の奏効割合を表 6-7 に示す。前治療の数が 4 超である 1 例を除き、いずれの前治療数においても奏効例が認められている。

ラロトレクチニブは選択的な経口 TRK 阻害薬である。*NTRK* 遺伝子融合を認める患者を対象とした成人の第 1 相試験 20288 試験、小児の第 1/2 相試験 SCOUT 試験、第 2 相試験 NAVIGATE 試験をまとめた結果が報告されている<sup>54</sup>。唾液腺腫瘍、軟部肉腫、甲状腺がんなどが主に含まれ、統合解析されたうち 159 例の結果では、奏効割合 79%であった (図 6-4)。主な有害事象は疲労、悪心、めまい、嘔吐、AST 増加、咳嗽などであった (表 6-6)。ラロトレクチニブは 2018 年 11 月 26 日に FDA が、2019 年 9 月 EMA が承認し、本邦でも 2021 年 3 月 23 日に承認された。

TRK 阻害薬が *NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに対して有効性を示し承認されているが、*NTRK* 遺伝子のその他の異常 (遺伝子変異、遺伝子増幅など) に対しての効果は確立されていない。*NTRK* 融合遺伝子を認めず、*NTRK* 遺伝子増幅を含む遺伝子変化を有する食道がん症例にラロトレクチニブが奏効した症例報告もあるものの<sup>55</sup>、*NTRK* 遺伝子増幅に対して TRK 阻害薬がどの程度有効性を示すかは確立されておらず、現時点では臨床試験以外での使用は勧められない。

エヌトレクチニブやラロトレクチニブなどの TRK 阻害薬の耐性機序については完全には解明されていないものの、一部の *NTRK* 遺伝子変異が存在するとこれらの TRK 阻害薬に耐性となることが報告されている。代表的なものは、*NTRK1* の p.G667C や p.G595R、*NTRK3* の p.G623R、p.G696A、p.F617L などである<sup>56-58</sup>。

次世代の TRK 阻害薬の開発も行われている。たとえば Selitrectinib (LOXO-195、BAY2731954) は選択的な TRK 阻害薬であり、上記のキナーゼドメインの *NTRK* 遺伝子変

異があっても有効であることが報告されており、現在試験が進行中である<sup>59</sup>。Repotrectinib (TPX-0005) は *NTRK* 遺伝子変化だけでなく、*ROS1* 遺伝子変化や *ALK* 遺伝子変化に対しても有効性が報告されており、FDA の breakthrough designation に指定されている<sup>60</sup>。

表 6-4. TRK 阻害薬

薬剤名(企業)	IC50 (nM)			他のターゲット (IC50 < 500 nM)
	TRKA	TRKB	TRKC	
エヌトレクチニブ (RXDX-101; Ignyta/Nerviano) <sup>15</sup>	1.7	0.1	0.1	ALK, ROS1
ラロトレクチニブ (LOXO-101; Loxo Oncology) <sup>16</sup>	11.5	5.3	6.4	—
Cabozantinib (XL-184; Exelixis) <sup>61</sup>	NA	7	NA	ALK, AXL, BLK, BTK, EPHA4, EPHB4, FAK, FLT1, FLT3, FLT4, FYN, KDR, KIT, LYN, MAP2K1, MET, PDGFRB, RAF1, RET, RON SAPK4, TIE2, YES,
Crizotinib (PF-02341066; Pfizer) <sup>62</sup>	1	1	NA	ABL, ALK, ARG, AXL, FES, LCK, LYN, MER, MET, RON, ROS1, SKY, TIE2, YES
Midostaurin (PKC-412; Novartis) <sup>63</sup>	11	51	15	AURKA, BRSK1, CSF1R, FLT3, MAP3K9, PDGFRA, PDGFRB, PHKG1, PKN1, PRKCA, PRKCB2, RPS6KA1, RPS6KA2, RPS6KA3, STK4, SYK, TBK1
Nintedanib (BIBF-1120; Boehringer Ingelheim) <sup>64</sup>	17.1	263.9	142.5	FGFR, FLT3, LCK, LYN, PDGFR, SRC, VEGFR
Regorafenib (BAY 73-4506; Bayer/ Onyx) <sup>65</sup>	74	NA	NA	ABL, DDR2, EPHA2, FGFR1, FGFR2, FLT1, FLT3, HCK, KDR, KIT, LYN, MER, PDGFRA, PTK5, RAF1, RET, SAPK2A, SAPK2B, TIE2

Altiratinib (Deciphera Pharmaceuticals) <sup>66</sup>	0.9	4.6	0.8	MET, TIE2 VEGFR2
Belizatinib (TSR-011; Tesaro) <sup>67</sup>	< 3	< 3	< 3	ALK
BMS-754807 (Bristol-Myers Squibb) <sup>68</sup>	7	4	NA	AURKA, AURKB, FLT3, IGF1R, INSR, MET, RON
BMS-777607 (Bristol-Myers Squibb) <sup>69</sup>	290	190	NA	AURKB, AXL, FLT3, KDR, LCK, MER, MET, RON, TYRO3
Danuseritib (Nerviano) <sup>70</sup>	31	NA	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, FGFR1, RET
DS-6051b (Daiichi Sankyo) <sup>71</sup>	< 2	< 2	< 2	ALK, ROS1
ENMD-2076 (CASI) <sup>72</sup>	24	NA	NA	ABL1, AURKA, AURKB, BLK, CSF1R, FAK, FGFR1, FGFR2, FLT3, FLT4, FYN, JAK2, KDR, KIT, LCK, PDGFRA, RET, SRC, YES1
Lestaurtinib (CEP-701; Cephalon/ Kyowa) <sup>73,74</sup>	25	25	25	FLT3, JAK2
Selitrectinib (LOXO-195; Loxo Oncology) <sup>75</sup>	4	2	1	—
Merestinib (LY2801653; Eli Lilly) <sup>76,77</sup>	15-320	15-320	15-320	AXL, DDR1, DDR2, FLT3, MET, MERTK, MKNK1, MKNK2, MST1R, ROS1, TEK
MK-5108 (Merck/Vertex) <sup>78</sup>	2	13	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, AXL, BRK, EPHA1, EPHA2, FLT1, FLT4, GSK3A, JNK3, KDR, LOK, MER, PTK5, ROS, TIE2, YES
Milciclib (PHA-848125; Nerviano/Tiziana) <sup>79</sup>	53	NA	NA	CDK1/cyclin B, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclin E, CDK4/cyclin D1, CDK5/p35, CDK7/cyclin H
PLX-7486 (Plexxikon) <sup>80</sup>	< 10	< 10	< 10	AURKA, AURKB, CSF1R, MAP3K2, MAP3K3
Sitravatinib (MGCD516;	5	9	NA	RET, CBL, CHR4q12, DDR,



Mirati Therapeutics)<sup>81</sup>

AXL, DDR1, DDR2, EPHA2,  
EPHA3, EPHA4, EPHB2,  
EPHB4, FLT1, FLT3, FLT4,  
KDR, KIT, MER, MET,  
PDGFRA, RET, RON, ROS,  
SRC



表 6-5. エヌトレクチニブの有害事象 (68 例)

10% 以上の患者で見られた治療関連有害事象	NTRK 融合遺伝子陽性安全性対象集団 (68 例)	
患者数 (%)	Grade 1/2	Grade3
味覚異常	32(47.1)	0
便秘	19(27.9)	0
疲労	19(27.9)	5(7.4)
下痢	18(26.5)	1(1.5)
末梢性浮腫	16(23.5)	1(1.5)
浮動性めまい	16(23.5)	1(1.5)
クレアチニン増加	12(17.6)	1(1.5)
錯感覚	11(16.2)	0
悪心	10(14.7)	0
嘔吐	9(13.2)	0
関節痛	8(11.8)	0
筋肉痛	8(11.8)	0
体重増加	8(11.8)	7(10.3)
AST 増加	7(10.3)	0
全身筋力低下	6(8.8)	1(1.5)
貧血	5(7.4)	8(11.8)

表 6-6. ラロトレクチニブの有害事象 (159 例)

治療に伴う有害事象 (%)					
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
疲労	18	15	3	-	36
浮動性めまい	25	3	1	-	29
悪心	24	3	1	-	29
便秘	22	5	<1	-	27
貧血	10	7	10	-	27
ALT 増加	17	5	3	<1	26
AST 増加	18	5	3	-	26
咳嗽	23	3	<1	-	26
下痢	16	6	1	-	23
嘔吐	17	6	<1	-	23
発熱	12	5	<1	<1	18
呼吸困難	10	6	2	-	18
頭痛	13	4	-	-	16
筋肉痛	12	3	1	-	16
末梢性浮腫	12	4	-	-	15

図 6-3. エヌトレクチニブによる腫瘍縮小

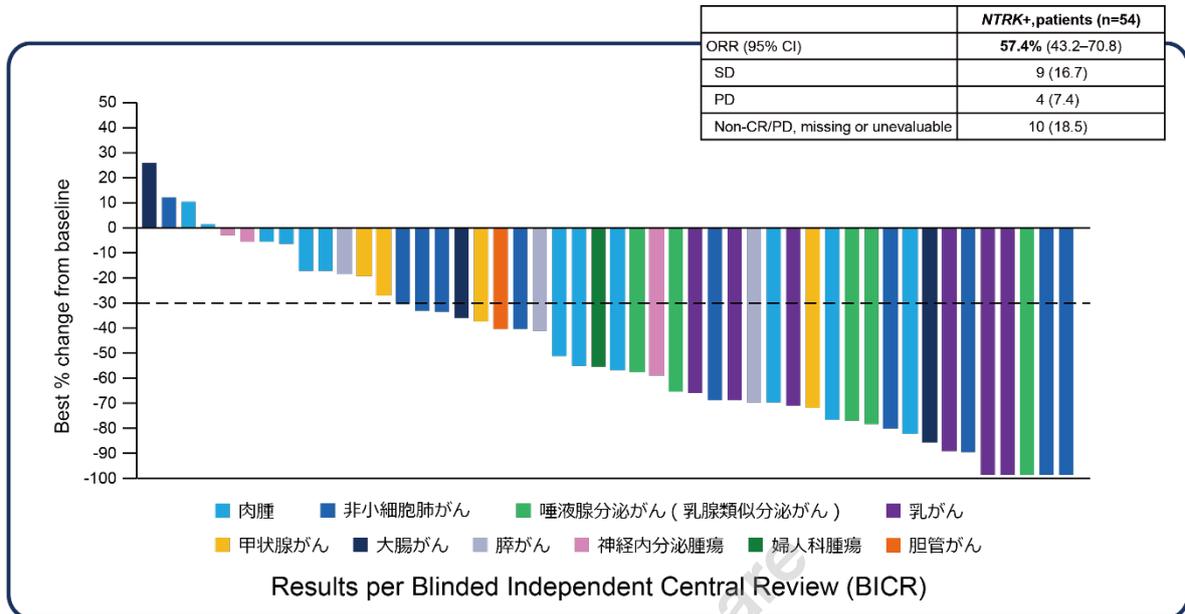
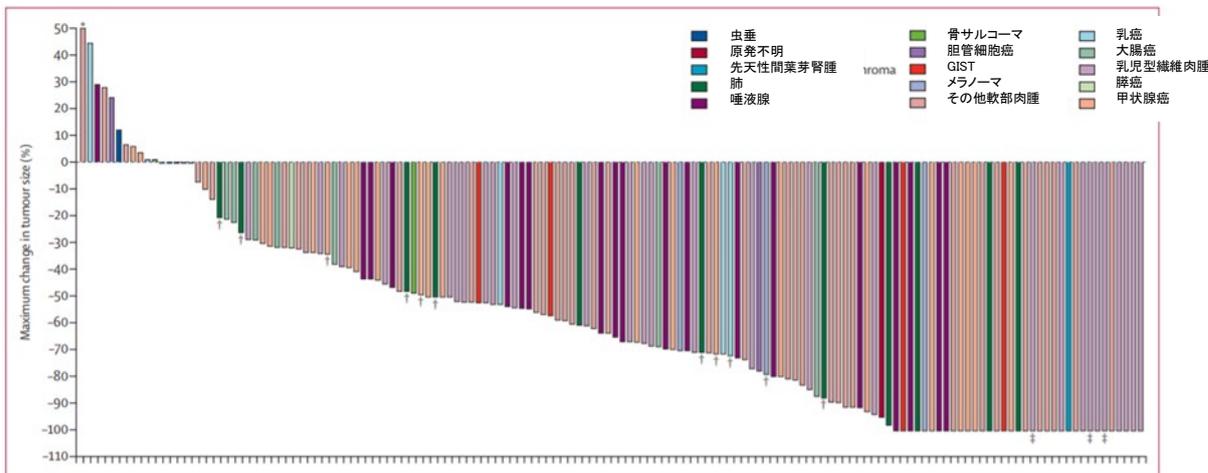


表 6-7. エヌトレクチニブの前治療の数別の奏効割合 (ロズリートレク承認時評価資料より作成)

前治療の数	例数	奏効例数	奏効率 (%)	(95%信頼区間)
0	20	13	65.0	(40.78-84.61)
1	11	5	45.5	(16.75-76.62)
2	14	9	64.3	(35.14-87.24)
3	4	1	25.0	(0.63-80.59)
4	4	3	75.0	(19.41-99.37)
>4	1	0	0	(0.00-97.50)
全体	54	31	57.4	(43.21-70.77)

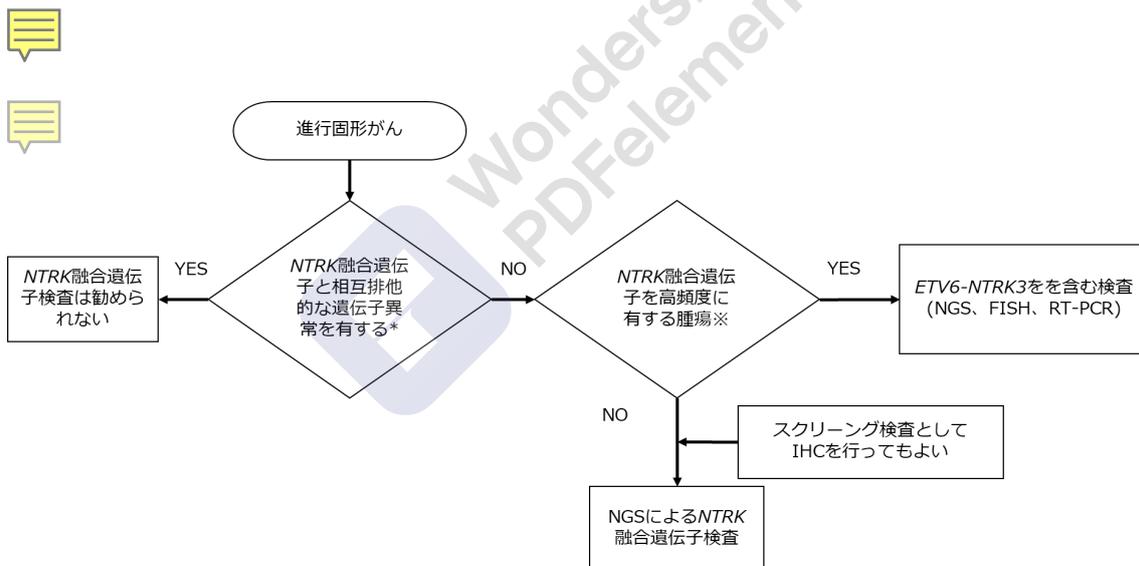
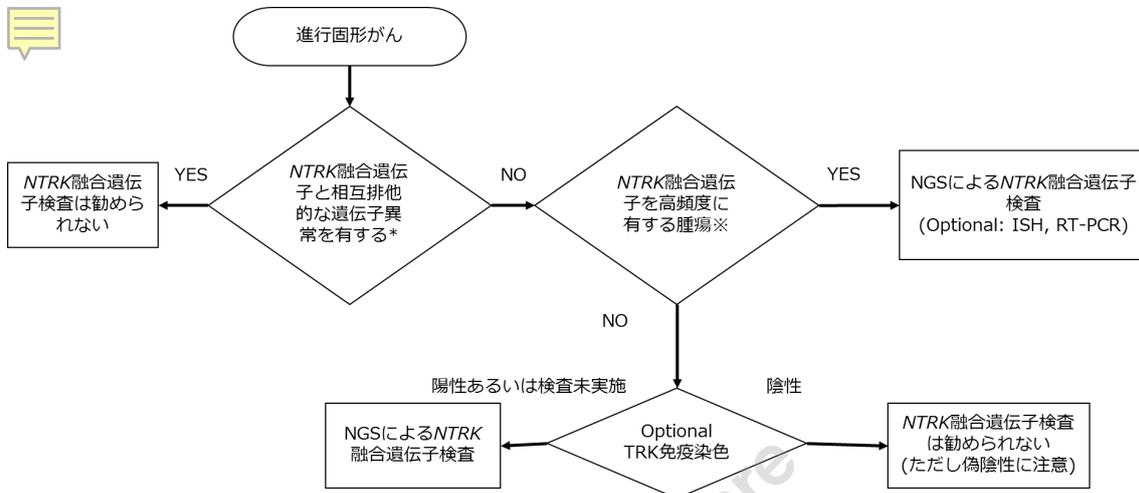
図 6-4. ラロトレクチニブによる腫瘍縮小



Wondershare PDFelement

## 7. クリニカルクエスチョン (CQ)

図 7-1 NTRK 融合遺伝子検査と TRK 治療薬



※ 唾液腺分泌がん (乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫 (先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫など

\* CQ 3-1 を参照。

注：現時点では最適な TRK 免疫染色の抗体は明確ではない。

### CQ3 NTRK 融合遺伝子検査の対象

PubMed で“NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “tested or diagnos\* or detect\*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2019 年 8 月とし、PubMed から 70 編、Cochrane Library から 1 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 4 編が追加された。ガイドライン改訂にあたり、上記キーワードで 2019 年 9 月～2021 年 1 月までの期間の検索を追加し、PubMed から 133 編、Cochrane Library から 1 編が追加で抽出された。一次スクリーニングで 144 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 77 編が抽出され、これらを対象に定性的システムレビューを行った。

#### CQ3-1 局所進行又は転移性固形がん患者

転移・再発固形がん患者に対して NTRK 融合遺伝子検査は勧められるか？

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 融合遺伝子検査を推奨しない。

推奨度 No recommendation

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、ETV6-NTRK3 融合遺伝子を含む検査を強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation

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推奨する。

推奨度 Recommendation

TRK 阻害薬であるエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブは、切除不能あるいは転移性の固形がんに対して、治療ラインを問わずに試験が行われ、高い有効性が示されている。NTRK 融合遺伝子の頻度は低いもののがん種を問わずに認められており、また臨床背景で NTRK 融合遺伝子の有無を判断できるような確実なバイオマーカーは確立されていないことから、TRK 阻害薬の適応を判断するためには、NTRK 融合遺伝子が報告されているすべての転移・再発固形がんにおいて検査を行うことを強く推奨する<sup>82</sup>。また、唾液腺分泌がん(乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫(先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫などでは、

*NTRK* 融合遺伝子 (特に *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子) を高頻度に認めることから (「6.3 *NTRK* 融合遺伝子のがん種別頻度」参照)、これらの疾患においても *NTRK* 融合遺伝子の検査を行うことを強く推奨する。なお *NTRK* 融合遺伝子は他のドライバー変異とは相互排他的であることから、相互排他的な mitogenic pathway (成長因子受容体、RAS、MAPK pathway をコードする遺伝子群) の遺伝子異常 (非小細胞肺癌における *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、悪性黒色腫や結腸直腸がんにおける *RAF* 遺伝子変異、*GIST* における *KIT* 遺伝子変異など) が検出された場合には<sup>52</sup>、*NTRK* 融合遺伝子を検索する必要はない。

Voting では、費用面・頻度面等を考慮し、検査の実施は担当医・患者の判断にゆだねられるべきであることも指摘された。

#### CQ3-2 早期固形がん患者に対して *NTRK* 融合遺伝子検査は勧められるか？

1. *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、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推奨する。

##### 推奨度 Recommendation

2. 上記以外のすべての早期固形がん患者で、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考慮する。

##### 推奨度 Expert consensus opinion

現在のところ、*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がん患者に対する、TRK 阻害薬の術前/術後療法としての意義は確立されていないが、ラロトレクチニブの小児を対象とした第 1 相試験では、5 例が薬剤投与後に腫瘍縮小 (partial response) が得られ、引き続いて切除が行われている<sup>83</sup>。うち 3 例では完全切除がなされた。また、*NTRK* 融合遺伝子を有する転移・再発固形がんにおいて TRK 阻害薬は高い奏効割合が報告されていることから、*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* 融合遺伝子の検査を推奨する。上記以外の根治切除可能な固形がんに対しても術前治療を念頭に *NTRK* 融合遺伝子の検査を検討してもよい。特に小児領域のように、根治可能な標準的治療がある場合も、その長期的な影響 (晩期合併症) の軽減を目指し TRK 阻害薬が考慮される場合は、*NTRK* 融合遺伝子の検査に加え TRK 阻害薬による長期フォローアップのデータ蓄積が必要である。

**CQ3-3 NTRK 融合遺伝子の検査はいつ行うべきか？**

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強く推奨する。

**推奨度 Strong Recommendation**

現時点では、*NTRK* 融合遺伝子を有する転移・再発固形がんに対して、標準治療と TRK 阻害薬のいずれが優れているかを検討した報告はない。ある試算では、PFS の 30% の改善をランダム化比較試験で検討すると 2,696 か月が必要となり ( $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、1:1 割付で設定)<sup>84</sup>、比較試験の実施は現実的ではない。TRK 阻害薬の有効性は、1<sup>st</sup> line から示されており、高い奏効割合が報告されている。疾患が進行し、TRK 阻害薬の対象となるべき患者において治療機会の逸失を防ぐためにも、*NTRK* 融合遺伝子の検査は標準治療開始前あるいは標準治療中に行うことを強く推奨する。

#### CQ4 NTRK 融合遺伝子の検査法

PubMed で“NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “NGS”, “In Situ Hybridization”, “**IHC**”, “NanoString”, “Polymerase Chain Reaction” のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2019 年 8 月とし、PubMed から 129 編、Cochrane Library から 5 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 1 編が追加された。ガイドライン改訂にあたり、上記キーワードで 2019 年 9 月～2021 年 1 月までの期間の検索を追加し、PubMed から 124 編、Cochrane Library から 1 編が追加で抽出された。一次スクリーニングで 43 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 34 編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

##### CQ4-1 TRK 阻害薬の適応を判断するために、NGS 検査は勧められるか？

TRK 阻害薬の適応を判断するために、**分析的**妥当性が確立された NGS 検査を強く推奨する。

**推奨度 Strong Recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]**

TRK 阻害薬の適応を判断するためには、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブの開発においては、NGS、FISH、RT-PCR など様々な方法が用いられてきた。報告されている NTRK 融合遺伝子は、NTRK1-3 にまたがり、融合パートナーも多岐にわたるため、NTRK1-3 いずれの融合遺伝子も検出できる NGS 検査が勧められる。33,997 例を対象に、RNA ベースのパネル検査 (MSK-Fusion) をコントロールとした研究では、DNA ベースのパネルシーケンスでは感度 81.1%、特異度 99.9%、IHC (clone EPR17341) では感度 87.9%、特異度 81.1% と報告されている<sup>52</sup>。この報告では肉腫での感度・特異度が良好ではなく、RNA ベースのパネル検査が勧められた。リキッドバイオプシーも承認されているが、NTRK 融合遺伝子の陽性的中率については必ずしも高くないものもあり、検体の種類、使用する遺伝子検査パネルが NTRK 融合遺伝子をどの程度検出可能であるのかを確認する必要がある。NGS 検査には、既知の融合パートナーのみを検出できるもの、融合パートナーにかかわらず検出できるものがある。分析的妥当性が確立された検査を推奨する。日常臨床においては FFPE 検体を使用することが想定されるが、検体の固定、保存から DNA、RNA の抽出の過程については、別途定められた指針 (ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程 一般社団法人日本病理学会／編) に準拠することを推奨する。

NTRK 融合遺伝子の検出については、エヌトレクチニブでは、FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル、FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイルが、ラロトレクチニブでは FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬として承認されており、NTRK1 融合遺伝子、NTRK2 融合遺伝子、**NTRK3** 融合遺伝子が検出可能で

あるが、*NTRK3*についてはイントロン領域を検出対象としていないことに注意が必要である。海外で承認されているラロトレクチニブについてもコンパニオン診断薬が開発中である。

コンパニオン診断として行われる場合も、がんゲノムプロファイル検査のように網羅的に遺伝子解析をする場合であっても分析学的妥当性が確立された検査が推奨されるが、後者では *NTRK* 融合遺伝子以外の検討もなされることから、がんゲノムプロファイル検査を行う場合、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（令和元年7月19日一部改正）や関連する各学会のガイドラインを参照の上行うことが求められる。

#### CQ4-2 *NTRK* 融合遺伝子を検出するために、FISH、PCR は勧められるか？

##### 1. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として FISH を推奨しない。

推奨度 No Recommendation

##### 2. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として PCR を推奨しない。

推奨度

3. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に出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) 検査を行ってもよい。陰性場合は別の検査で確認することが推奨される。

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 0, R: 10, ECO: 6, NR: 0]

*NTRK* 融合遺伝子は、*NTRK1*~*3* にまたがって幅広く認められるため、FISH や PCR での検出には限界がある。FISH では *NTRK1*~*3* の break apart プローブなどが報告されているが、スクリーニングで3つのFISHを行う必要がある。また、*NTRK1* 融合遺伝子などで認められるクロモソーム内での再構成については偽陰性の可能性があることに注意が必要である。PCR法を用いる方法では、FFPEでのRNA保持に問題があることやパートナー遺伝子の範囲がわかっていないためどの程度の検出精度が担保できるか判断できないため推奨できない。しかしながら、これらの問題を解決できる単遺伝子検査が出てきた場合は再検討が必要である。なお、アンプリコンシーケンスはPCR法と同じ原理であるが、他の遺伝子変異も検出可能であることや上記検出精度が明確であるため、NGSに含めて議論する。

唾液腺分泌がん (乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫 (先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫などでは、認められる融合遺伝子はほぼ *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子であるため、FISH や PCR での検査を考慮してもよいが、陰性場合は別の検査法での確認が推

奨される。

最後に、別の融合遺伝子での報告ではあるが、IHC、FISH、NGS いずれの検査法においても検出できない場合があることが知られていることから<sup>85</sup>、個々の検査法の偽陽性、偽陰性などにも注意するとともに、臨床担当医と病理診断医の綿密な連携も重要である<sup>86</sup>。とくに *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* 融合遺伝子が検出されなかった場合については、別の検査法により確認することが望ましい。

#### CQ4-3 *NTRK* 融合遺伝子を検出するために、IHC は勧められるか？

##### 1. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査として IHC を推奨する。

**推奨度 Recommendation**

##### 2. TRK 阻害薬の適応を判断するためには IHC を推奨しない。

**推奨度 No Recommendation**

IHC 法は TRK タンパクを検出する方法であるが、IHC 陽性であっても *NTRK* 融合遺伝子を認めるわけではないため、TRK 阻害薬の適応を判断するための検査としては IHC 法は推奨されない。しかし、カクテル抗体を用いた検討では IHC 陰性の場合 *NTRK* 融合遺伝子を認めなかった報告があることから、IHC 陰性の場合には NGS 検査等を省略できる可能性があり、スクリーニング検査としての有効性が期待される。広く検討されているのは pan-TRK 抗体の clone EPR17341 (Abcam、Roche/Ventana) であり、感度 75%~96.7%、特異度 92%~100%と報告されている。しかし、*NTRK3* では感度が低下するため注意が必要である。IHC 検査は用いる抗体によって感度・特異度に差があること、判定基準も十分確立されていないことから、結果に解釈においては検査の偽陽性・偽陰性に注意する必要がある。しかしながら、検査結果を迅速に得られること、安価であることもあり、今後の開発が期待される。



**CQ5 NTRK 融合遺伝子に対する治療**

PubMed で“NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “treatment”, “TRK inhibitor” のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2019 年 8 月とし、PubMed から 132 編、Cochrane Library から 6 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 2 編が追加された。ガイドライン改訂にあたり、上記キーワードで 2019 年 9 月～2021 年 1 月までの期間の検索を追加し、PubMed から 180 編、Cochrane Library から 1 編が追加で抽出された。一次スクリーニングで 88 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 43 編が抽出され、これらを対象に定性的システムレビューを行った。

**CQ5-1 NTRK 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して TRK 阻害薬は勧められるか？**

TRK 阻害薬の使用を強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation

NTRK 融合遺伝子を有する固形がんに対して、TRK 阻害薬のエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブの有効性が示されている。TRK 阻害薬と他の薬剤の比較試験はないが、ある試算では、PFS の 30%の改善をランダム化比較試験で検討すると 2,696 か月が必要となり ( $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、1:1 割付で設定)<sup>83</sup>、比較試験の実施は現実的ではない。TRK 阻害薬の奏効割合は高く、有害事象は軽微であり、害と益のバランスは益が大きく勝っていると考えられる。患者の嗜好にもばらつきはないと考えられる。以上から、NTRK 融合遺伝子を有する固形がんに対して、TRK 阻害薬の使用を強く推奨する。

なお、当該がん種において標準的治療がある場合、いずれの治療を行うかについて、それぞれの治療の期待される効果、予測される有害事象、晩期毒性なども踏まえ個々の症例で治療について検討すべきである。

**CQ5-2 TRK 阻害薬はいつ使用すべきか？**

初回治療から TRK 阻害薬の使用を推奨する。

推奨度 Recommendation

NTRK 融合遺伝子を有する固形がんに対して、TRK 阻害薬のエヌトレクチニブの有効性は

初回治療例から認められており、TRK 阻害薬と他の薬剤の比較試験はないが、TRK 阻害薬の奏効割合は高い。また、TRK 阻害薬の有害事象は軽微であり、害と益のバランスは益が大きく勝っていると考えられることから、初回治療から TRK 阻害薬の使用を推奨する。

なお、当該がん種において標準的治療がある場合、いずれの治療を行うかについて、それぞれの治療の期待される効果、予測される有害事象、晩期毒性なども踏まえ個々の症例で治療について検討すべきである。



## 8. 参考資料

## 8.1 各ガイドラインでの推奨

国内外のガイドラインにおける *NTRK* 融合遺伝子検査、*TRK* 阻害薬に関する言及を表にまとめる ( )。

がん種	診療ガイドライン	記載内容
大腸がん	NCCN ガイドライン (結腸癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。
	NCCN ガイドライン (直腸癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者に対する治療選択肢の一つである。
非小細胞肺がん	NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.6.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨される。
	国内診療ガイドライン (NSCLC) (2019 年版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として <i>NTRK</i> 阻害薬は推奨される。
悪性黒色腫	NCCN ガイドライン (悪性黒色腫) (v.3.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。
胃がん	NCCN ガイドライン (胃癌) (v.3.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
肝細胞がん	NCCN ガイドライン (肝胆道癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な*細胞癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
甲状腺がん	NCCN ガイドライン (甲状腺癌) (v.2.2020)	放射性ヨウ素による治療が困難な <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺乳頭癌及び濾胞癌に対する治療選択肢の一つある。 <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺未分化癌に対して推奨される。
固形がん	国内診療ガイドライン (臓器横断的) (2019 年10 月版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する一次治療として推奨される。他に標準的治療のある癌腫においては、それぞれの治療の有効性及び安全性を踏まえた上で治療選択を行う。

食道及び食道胃接合部がん	NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
膵がん	NCCN ガイドライン (膵癌) (v.1.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な膵癌患者のうち、全身状態不良な患者に対しては一次治療の、全身状態良好な患者に対しては二次治療の選択肢の一つである。
	国内診療ガイドライン (膵癌) (2019 年版、2020 年一部改訂版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な膵癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
唾液腺がん	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の唾液腺癌患者に対して推奨される。
胆道がん	NCCN ガイドライン (*胆道癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する一次治療の選択肢の一つである。
軟部肉腫	NCCN ガイドライン (軟部肉腫) (v.2.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な軟部肉腫患者に対する一次治療の選択肢の一つである。
乳がん	NCCN ガイドライン (乳癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。

#### 参考文献 (NTRK)

- 1 Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. *Nature*. 1982 Dec 9;300(5892):539-42.
- 2 Klein R, Jing SQ, Nanduri V et al. The TRK proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell*. 1991; 65(1): 189-197.
- 3 Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanca D et al. The TRK proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science*. 1991; 252(5005): 554-558.
- 4 Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016; 1(2): e000023.
- 5 Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.18.00183.

- 6 Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(12): 731-747.
- 7 Tacconelli A, Farina A R, Cappabianca L et al. Alternative TrkAIII splicing: a potential regulated tumor- promoting switch and therapeutic target in neuroblastoma. *Future Oncol*. 2005; 1(5): 689–698.
- 8 Reuther GW, Lambert QT, Caligiuri MA et al. Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol*. 2000; 20(23): 8655-8666.
- 9 Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ et al. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1993; 328(12): 847-54.
- 10 Miranda C, Mazzoni M, Sensi M et al. Functional characterization of NTRK1 mutations identified in melanoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014; 53(10): 875–880.
- 11 Geiger TR, Song JY, Rosado A et al. Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. *PLOS ONE*. 2011; 6(2): e16871.
- 12 Harada T et al. Role and relevance of TrkB mutations and expression in non- small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(9): 2638-2645.
- 13 Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015; 5(1): 25-34.
- 14 <https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210310002/navi.html>
- 15 <https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190716001/navi.html>
- 16 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000TOC.cfm)
- 17 Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Dec 21;12:1758835920975613.
- 18 Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, Naito Y, Calvo F, Saxena A, Chen LT, Takeda M, Cervantes A, Taniguchi H, Yoshida K, Koder Y, Kitagawa Y, Tabernero J, Burris H, Douillard JY. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):861-872.
- 19 Skálová A, Vanecek T, Simpson RH et al. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands: Molecular Analysis of 25 ETV6 Gene Rearranged Tumors With Lack of Detection of Classical ETV6-NTRK3 Fusion Transcript by Standard RT-PCR: Report of 4 Cases Harboring ETV6-X Gene Fusion. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(1): 3-13.

- 20 Bishop JA, Yonescu R, Batista D et al. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol.* 2013; 44(10): 1982-1988.
- 21 Del Castillo M, Chibon F, Arnould L et al. Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(11): 1458-1467.
- 22 Makretsov N, He M, Hayes M et al. A fluorescence in situ hybridization study of ETV6-NTRK3 fusion gene in secretory breast carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004; 40(2): 152-157.
- 23 Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell.* 2002; 2(5): 367-376.
- 24 Knezevich SR, McFadden DE, Tao W et al. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet.* 1998; 18(2): 184-187.
- 25 Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol.* 1998; 153(5): 1451-1458.
- 26 Orbach D, Brennan B, De Paoli A et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer.* 2016; 57: 1-9.
- 27 Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA et al. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(7): 937-946.
- 28 Skalova A, Vanecek T, Michal M et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6—NTRK3 fusion gene. a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(5): 599-608.
- 29 Sethi R, Kozin E, et al. Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. *Laryngoscope.* 2014; 124(1): 188-195.
- 30 WHO Classification of Tumours of the Breast. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2 2019.
- 31 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3, 2020.
- 32 Wu G, Diaz AK, Paugh BS et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet.* 2014; 46(5): 444-450.
- 33 Farago AF, Taylor MS, Doebele RC et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018; Epub 2018 Jul 23.

- 34 Brenca M, Rossi S, Polano M et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol.* 2016; 238(4): 543-549.
- 35 Atiq MA, Davis JL, Hornick JL, Dickson BC, Fletcher CDM, Fletcher JA, Folpe AL, Mariño-Enríquez A. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, and molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Mod Pathol.* 2021;34:95-103.
- 36 Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41(11): 1547-1551.
- 37 Abel H, Pfeifer J, Duncavage E. Translocation detection using next-generation sequencing. In: Kulkarni S, Pfeifer J, eds. *Clinical Genomics.* Amsterdam, Netherlands: Elsevier/Academic Press; 2015
- 38 Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov;30 Suppl 8:viii16-viii22.
- 39 Weiss LM, Funari VA. NTRK fusions and Trk proteins: what are they and how to test for them. *Hum Pathol.* 2021 Jun;112:59-69.
- 40 Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, Koyama T, Kakishima H, Kitami M, Matsushita H, Furukawa E, Narushima D, Nagai M, Taniguchi H, Motoi N, Sekine S, Maeshima A, Mori T, Watanabe R, Yoshida M, Yoshida A, Yoshida H, Satomi K, Sukeda A, Hashimoto T, Shimizu T, Iwasa S, Yonemori K, Kato K, Morizane C, Ogawa C, Tanabe N, Sugano K, Hiraoka N, Tamura K, Yoshida T, Fujiwara Y, Ochiai A, Yamamoto N, Kohno T. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019 Apr;110(4):1480-1490.
- 41 FDA Approves Foundation Medicine's FoundationOne CDx™, the First and Only Comprehensive Genomic Profiling Test for All Solid Tumors Incorporating Multiple Companion Diagnostics. <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/f2b20698-10bd-4ac9-a5e5-c80c398a57b5>
- 42 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan03.html>
- 43 [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/GeneralList/30300BZX00074000\\_1\\_01\\_44](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/GeneralList/30300BZX00074000_1_01_44)
- 44 [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/450045\\_30300BZX00074000\\_1\\_01\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/450045_30300BZX00074000_1_01_03)
- 45 <https://nanoporetech.com/>
- 46 Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN et al. Detection of tumor NTRK gene fusions to identify patients who may benefit from TRK inhibitor therapy. *J Mol Diagn* 2019; 21(4): 553–571.

- 47 Murphy DA, Ely HA, Shoemaker R et al. Detecting Gene Rearrangements in Patient Populations Through a 2-Step Diagnostic Test Comprised of Rapid IHC Enrichment Followed by Sensitive Next-Generation Sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25(7): 513-523.
- 48 Gatalica Z, Xiu J, Swensen J et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019; 32(1): 147–153.
- 49 Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM et al. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(11): 1547–1551.
- 50 Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA et al. Pan-Trk immunohistochemistry identifies NTRK rearrangements in pediatric mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(7): 927–935.
- 51 Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018; 73(4): 634–644.
- 52 Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33, 997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2019; doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
- 53 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):271-282.
- 54 Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Geoerger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):531-540.
- 55 Hempel D, Wieland T, Solfrank B, Grossmann V, Steinhard J, Frick A, Hempel L, Eberl T, Gaumann A. Antitumor Activity of Larotrectinib in Esophageal Carcinoma with NTRK Gene Amplification. *Oncologist*. 2020 Jun;25(6):e881-e886.
- 56 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(8): 731–739.

- 57 Russo M, Misale S, Wei G et al. Acquired resistance to the TRK inhibitor entrectinib in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(1): 36–44.
- 58 <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9525f887-a055-4e33-8e92-898d42828cd1>
- 59 Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov.* 2017;7:963–72.
- 60 Drilon A, Ou SI, Cho BC, Kim DW, Lee J, Lin JJ, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. *Cancer Discov.* 2018;8:1227–36.
- 61 US Food and Drug Administration: Cabozantinib (S)-malate: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203756Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203756Orig1s000PharmR.pdf)
- 62 US Food and Drug Administration: Crizotinib: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202570Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000PharmR.pdf)
- 63 US Food and Drug Administration: Midostaurin: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000PharmR.pdf)
- 64 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al: BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008;68:4774-4782.
- 65 US Food and Drug Administration: Regorafenib: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203085Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203085Orig1s000PharmR.pdf)
- 66 Smith BD, Kaufman MD, Leary CB, et al: Altiratinib inhibits tumor growth, invasion, angiogenesis, and microenvironment-mediated drug resistance via balanced inhibition of MET, TIE2, and VEGFR2. *Mol Cancer Ther* 2015;14:2023-2034.
- 67 Weiss GJ, Sachdev JC, Infante JR, et al: Phase (Ph) 1/2 study of TSR-011, a potent inhibitor of ALK and TRK, including crizotinib-resistant ALK mutations. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl): abstr e19005.
- 68 Carboni JM, Wittman M, Yang Z, et al: BMS-754807, a small molecule inhibitor of insulin-like growth factor-1R/IR. *Mol Cancer Ther* 2009;8:3341-3349.
- 69 Schroeder GM, An Y, Cai ZW, et al: Discovery of N-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met kinase superfamily. *J Med Chem* 2009;52:1251-1254.
- 70 Carpinelli P, Ceruti R, Giorgini ML, et al: PHA-739358, a potent inhibitor of Aurora kinases with a selective target inhibition profile relevant to cancer. *Mol Cancer Ther* 2007;6:3158-3168.

- 71 Kiga M, Iwasaki S, Togashi N, et al: Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS- 6051b, a novel, orally available small molecule tyrosine kinase inhibitor of ROS1 and NTRKs. *Eur J Cancer* 2016;69:S35-S36.
- 72 Fletcher GC, Brokx RD, Denny TA, et al: ENMD-2076 is an orally active kinase inhibitor with antiangiogenic and antiproliferative mechanisms of action. *Mol Cancer Ther* 2011;10:126-137.
- 73 Shabbir M, Stuart R: Lestaurtinib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor: From bench to bedside. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:427-436.
- 74 Miknyoczki SJ, Chang H, Klein-Szanto A, et al: The Trk tyrosine kinase inhibitor CEP-701 (KT-5555) exhibits significant antitumor efficacy in preclinical xenograft models of human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:2205-2212.
- 75 Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al: A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017;7:963-972.
- 76 Yan SB, Peek VL, Ajamie R, et al: LY2801653 is an orally bioavailable multi-kinase inhibitor with potent activity against MET, MST1R, and other oncoproteins, and displays anti-tumor activities in mouse xenograft models. *Invest New Drugs* 2013;31:833-844.
- 77 Konicek BW, Bray SM, Capen AR, et al: Merestinib (LY2801653), targeting several oncokinases including NTRK1/2/3, shows potent anti-tumor effect in colorectal cell line-and patient-derived xenograft (PDX) model bearing TPM3-NTRK1 fusion. *Cancer Res* 2016;76 (suppl): abstr 2647.
- 78 Shimomura T, Hasako S, Nakatsuru Y, et al: MK-5108, a highly selective Aurora-A kinase inhibitor, shows antitumor activity alone and in combination with docetaxel. *Mol Cancer Ther* 2010; 9:157-166.
- 79 Brasca MG, Amboldi N, Ballinari D, et al: Identification of N,1,4,4-tetramethyl-8-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinazoline-3-carboxamide (PHA-848125), a potent, orally available cyclin dependent kinase inhibitor. *J Med Chem* 2009;52:5152-5163.
- 80 ECMC Network: PLX7486 background information October 2015. [http://www.ecmcnetwork.org.uk/sites/default/files/PLX7486%20Background%20for%20CRUK%20Combinations%20Alliance%20\(Non-CI\)%202015-10-08%20final.pdf](http://www.ecmcnetwork.org.uk/sites/default/files/PLX7486%20Background%20for%20CRUK%20Combinations%20Alliance%20(Non-CI)%202015-10-08%20final.pdf)
- 81 Patwardhan PP, Ivy KS, Musi E, et al: Significant blockade of multiple receptor tyrosine kinases by MGCD516 (Sitravatinib), a novel small molecule inhibitor, shows potent anti-tumor activity in preclinical models of sarcoma. *Oncotarget* 2016;7:4093-4109.
- 82 Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of

patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol.* 2019; 72(7): 460-467.

83 DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, Anderson ME, Davis JL, Qamoos HE, Reynolds ME, Cruickshank S, Cox MC, Hawkins DS, Mascarenhas L, Pappo AS. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer.* 2018 Nov 1;124(21):4241-4247.

84 Lozano-Ortega G, Hodgson M, Csintalan F, Zerbini C, Johnston K, Nam J. PPM11 TUMOUR-SPECIFIC RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS IN RARE ONCOGENE-DRIVEN CANCERS: ASKING FOR THE IMPOSSIBLE? *Value in Health* 2019; 22 (Supplement 3): S838-839.

85 Davies KD, Le AT, Sheren J et al. Comparison of Molecular Testing Modalities for Detection of ROS1 Rearrangements in a Cohort of Positive Patient Samples. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(10): 1474-1482.

86 Solomon JP, Hechtman JF. Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res.* 2019; 79(13): 3163-3168.



### III. TMB-H を有する固形がん

#### 9. TMB とは

がん細胞は紫外線、喫煙、テモゾロマイド等の治療介入、または DNA 修復機構に関連する遺伝子の先天的または後天的な原因により、正常細胞と比較して多くの遺伝子変異を有する特徴を持つ<sup>1,2)</sup>。腫瘍遺伝子変異量(TMB: Tumor Mutation Burden)とは、がん細胞が持つ体細胞遺伝子変異の量を意味し、100 万個の塩基(1 メガベース;1 Mb)当たりの遺伝子変異数(mut/Mb)を単位として表される。前臨床研究において、がん細胞のパッセンジャー遺伝子変異の中でも nonsynonymous 変異によって新規に生じたペプチドがネオアンチゲンとして抗原提示細胞の表面の主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex; MHC)によって提示され、浸潤している免疫細胞によって非自己と認識されている可能性が報告された<sup>3,4)</sup>。MHC による抗原ペプチドの提示を予測するための次世代シーケンス技術及び計算手法が開発され、TMB が高いヒト腫瘍と類似する TMB が高いマウス腫瘍では、T 細胞によって認識されるネオアンチゲンを有していることが報告された[4]。また、TMB の増加に伴う免疫原性が非臨床試験によって確認されていることから、その生物学的特徴はがん種横断的に適用できることが示唆されている<sup>5,6)</sup>。さらに、Schumacher と Schreiber によるレビューでは、体細胞変異が 10 mut/Mb を超える腫瘍(150 nonsynonymous mutations/Mb に相当)は、免疫系に認識されるネオアンチゲンが生じる可能性が示唆された<sup>7)</sup>。

#### 10. TMB 検査法

TMB は次世代シーケンサーを用いて全ゲノム(Whole genome sequence : WGS)・全エクソーム(Whole exome sequence : WES)で従来評価されてきた。しかし、近年ターゲットシーケンスパネルでも高感度に TMB を定量することが出来ることが報告されてきている<sup>8-11)</sup>。TMB 解析領域が 1.1Mb 領域のゲノムシーケンスを行う遺伝子パネル検査で WES TMB と相関する適確な TMB 測定が可能であり、0.5Mb 未満では相関性が低くなるといわれている<sup>12)</sup>。この TMB 値(TMB スコア)の算出に用いるアルゴリズムについては、各遺伝子パネル使用に最適と考えられる設計がされており、パネル毎の知的財産のため公開されておらず、ばらつきがある事が問題となっている。現在、Friends of Cancer Research (FoCR)を中心に TMB harmonization project が進行中であり、TMB 統一化が進められている。

表 1. 組織を用いた各遺伝子パネル検査の概要[13 を改変]

Laboratory	Panel name	#genes	Total region covered (Mb)	TMB region covered (Mb)	Type of exonic mutations included in TMB estimation

ACT Genomics	ACTOnco	440	1.8	1.12	Non-synonymous, synonymous
AstraZeneca	AZ600	607	1.72	1.72	Non-synonymous, synonymous
Caris	SureSelect XT	592	1.6	1.4	Non-synonymous
Foundation Medicine	FoudationOne CDx	324	2.2	0.8	Non-synonymous, synonymous
Guardant Health	GuardantOMNI	500	2.15	1	Non-synonymous, synonymous
Illumina	TSO500	523	1.97	1.33	Non-synonymous, synonymous
Memorial Sloan Kettering	MSK-IMPACT	468	1.53	1.14	Non-synonymous
NeoGenomics	NeoTYPE Discoert Profile for Solid Tumors	372	1.1	1.03	Non-synonymous, synonymous
Personal genome Diagnostics	PGDx elio tissue complete	507	2.2	1.33	Non-synonymous, synonymous
QIAGEN	QIAseq TMB panel	486	1.33	1.33	Non-synonymous, synonymous
Thermo Fisher Scientific	Oncomine Tumor Mutation Load Assay	409	1.7	1.2	Non-synonymous

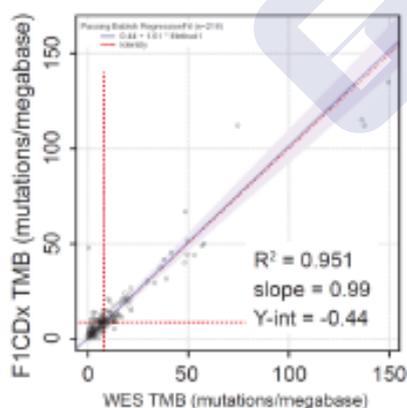
Sysmex	OncoGUIDe NCC オンコパネル	124	1.42	1.42	Non-synonymous, synonymous
--------	-------------------------	-----	------	------	-------------------------------

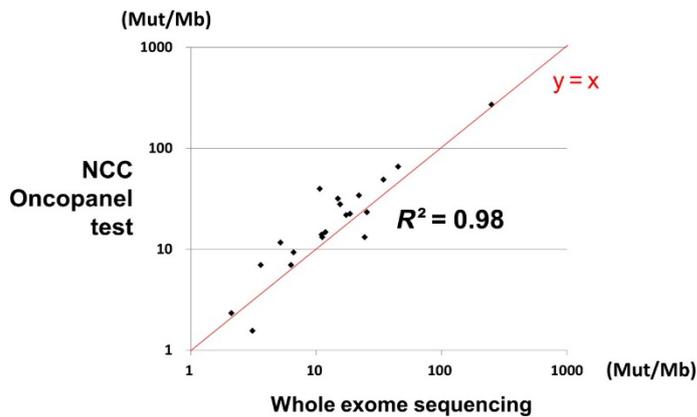
FoCR においてそれぞれの遺伝子パネル検査により算出された TMB スコアと WES TMB スコアとの相関が検証されており、がん種によりばらつきはあるものの、良好な相関性を示していることが報告されている(スピアマン相関係数 0.79-0.88)。本邦においては包括的がんゲノムプロファイリングの一環として保険診療で実施することができる。

FoundationOne® CDx で測定した TMB は WES TMB と高い相関を示すことが報告された[8]。NCC オンコパネルについても強い相関性が報告されている<sup>14)</sup>。今後、FoCR では臨床試験で免疫チェックポイント阻害薬を投与された患者の臨床検体を後方視的に解析し TMB の臨床実装を目指している。

前治療不応・不耐の切除不能進行再発固形がんを対象にバイオマーカーによるペムブロリズマブの有効性を評価した第 II 相試験である KEYNOTE-158 試験において、TMB-H 固形腫瘍に対する有効性が報告された<sup>14)</sup>。本試験では FoundationOne® CDx で解析された TMB が 10mut/Mb 以上の症例が TMB-H として定義された。FDA は本試験の結果より TMB-H 固形がんに対してペムブロリズマブを承認するとともに、ペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として FoundationOne® CDx を承認した。

図 1.FoundationOne CDx と NCC オンコパネルの TMB と WES TMB との相関<sup>8,14)</sup>



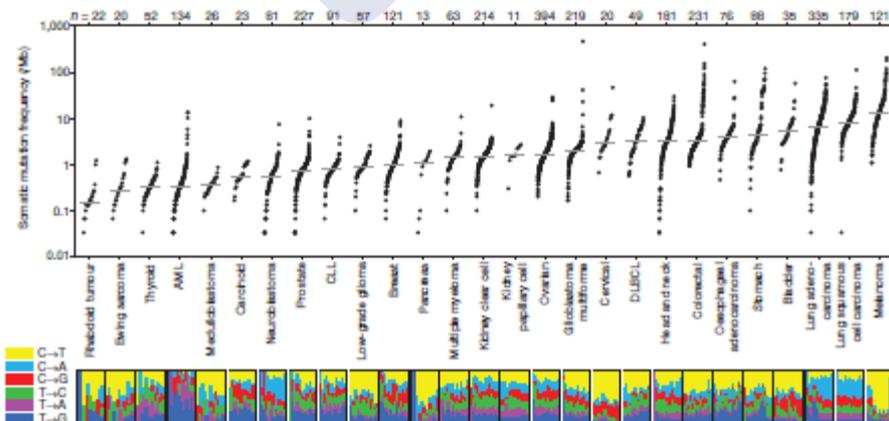


従来の TMB の算出は腫瘍組織を用いて解析される。そのため切除不能となる以前の手術検体等しか入手できない場合、FoundationOne® CDx による TMB 解析は全身療法を行う時点の腫瘍の状態を反映出来ていない可能性がある。そこで血液由来の循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) 解析を用いた TMB 評価も試みられている。ctDNA 解析は腫瘍組織解析と比較して、解析所要期間が短く<sup>15)</sup>、また腫瘍内の遺伝子学的不均一性を捉えられる可能性が指摘されている<sup>16)</sup>。そのため、ctDNA で blood TMB (bTMB) を評価することで、免疫チェックポイント阻害薬の有効性をより適確に予測することが出来る可能性が示唆されている。

## 11. TMB-H のがん種別頻度

図 2 は体細胞変異の頻度を各がん種別にみたものである。がん種によって 100 mut/Mb (メラノーマ・肺扁平上皮癌/肺腺癌等) を超えるものから 0.1 mut/Mb と少ないものまで様々であり、同一がん種内でも 1000 倍以上の違いを認める<sup>17)</sup>。

図 2. がん種別体細胞変異数



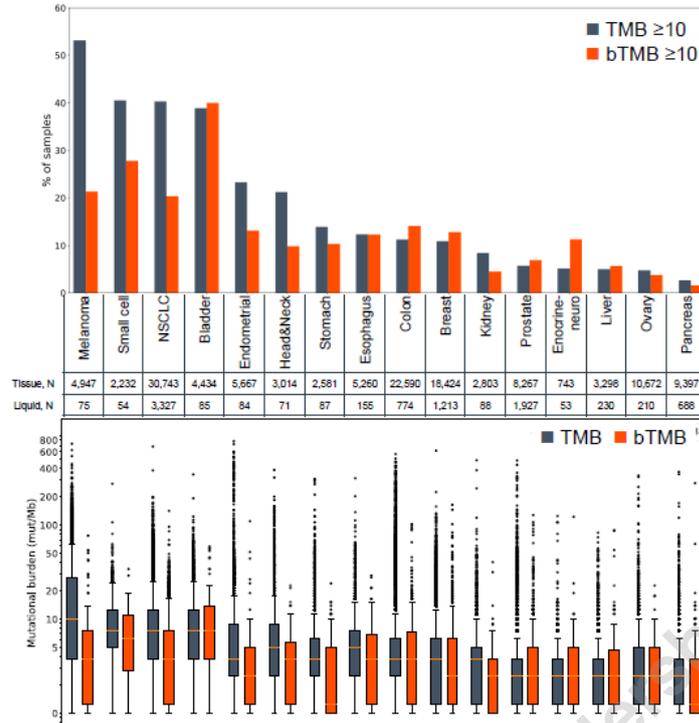
FoundationOne® CDx (詳細は「10. TMB 検査法」) により 10 mut/Mb 以上の TMB スコアを有するがんの発生割合が Chan らのレビューによって報告されている(図 3)<sup>18)</sup>。10 mut/Mb 以



Cervix	1678	103	6.14%	5.04%	7.40%
Small intestine	1027	63	6.13%	4.75%	7.78%
Unknown primary-neuro	1386	79	5.70%	4.54%	7.05%
CRC	24747	1263	5.10%	4.83%	5.39%
Stomach	3558	173	4.86%	4.18%	5.62%
Anus	623	24	3.85%	2.48%	5.68%
Glioma	6395	238	3.72%	3.27%	4.22%
Uterus	1080	40	3.70%	2.66%	5.01%
GI-neuro	602	21	3.49%	2.17%	5.28%
Prostate	7222	220	3.05%	2.66%	3.47%
Soft tissue sarcoma	4164	115	2.76%	2.29%	3.31%
Breast	19024	496	2.61%	2.39%	2.84%
Oesophagus	5329	135	2.53%	2.13%	2.99%
Biliary	2182	45	2.06%	1.51%	2.75%
Appendix	959	19	1.98%	1.20%	3.08%
Endocrine-neuro	947	16	1.69%	0.97%	2.73%
Kidney	3419	51	1.49%	1.11%	1.96%
Cholangiocarcinoma	3905	45	1.15%	0.84%	1.54%
Plasma cell neoplasm	1606	15	0.93%	0.52%	1.54%

また、ctDNA 解析を用いたがん種別の TMB 評価も試みられている。Foundation Medicine 社は血液の ctDNA 解析により bTMB を評価するアッセイを開発した。非小細胞肺癌に対しドセタキセルと比較したアテゾリズマブの有効性を評価した前向き試験 POPLAR、OAK 試験において、治療前のベースラインの血液検体の bTMB が評価された<sup>21)</sup>。この試験では同時に腫瘍組織を用いた tissue TMB (tTMB)が解析されたが、tTMB と比較した bTMB の感度は 64%、特異度は 88%であった。2021 年 3 月 Foundation Medicine 社が開発した FoundationOne Liquid CDx が血液検体を用いた固形がんに対する包括的ゲノムプロファイリングとして本邦で承認された。腫瘍組織を FoundationOne® CDx を用いて解析した tTMB-H( $\geq 10$ mut/Mb)と血液を FoundationOne Liquid CDx を用いて解析した bTMB-H( $\geq 10$ mut/Mb)のがん種別頻度が報告されている<sup>22)</sup>。16 がん種 167,332 例が解析され、tTMB-H は 19%、tTMB-H の頻度が高い順に悪性黒色腫(53%)・小細胞肺癌(41%)・非小細胞肺癌(40%)・膀胱がん(39%)・子宮体がん(23%)であった。bTMB については 16 癌腫 9,312 例が解析され、bTMB-H は 13%であった。

図 3. がん種別 tTMB-H/bTMB-H 頻度

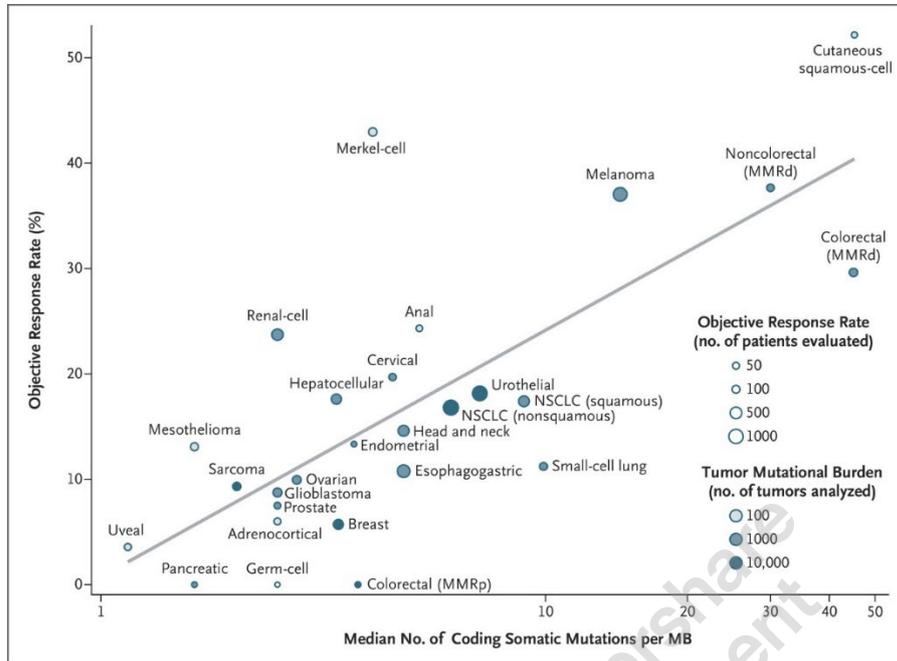


## 12. TMB-H 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果

前臨床研究において、がん細胞のパスセンジャー遺伝子変異の中でも DNA の変異によってアミノ酸が置換され生じた新規のペプチドが、ネオアンチゲンとして抗原提示され抗腫瘍免疫反応を引き起こす<sup>3,4)</sup>。実際に TMB が高いマウス腫瘍では、T 細胞によって認識されるネオアンチゲンを有していることが報告された<sup>4)</sup>。さらに、TMB の増加に伴う免疫原性が非臨床試験によって確認されていることから<sup>5,6,23)</sup>、腫瘍細胞の TMB 増加によりネオアンチゲンが増加すれば T 細胞による腫瘍認識が促進されると考えられる。そのため TMB-H 固形がんでは免疫チェックポイント阻害薬により T 細胞の活性化が促されることで、抗腫瘍効果が期待される。実際に KEYNOTE-028 試験は PD-L1 発現陽性進行固形がんに対しペムブロリズマブの安全性・有効性を検証した第 IIb 相試験である。本試験では探索的評価項目として TMB と PD-L1 の関連性を検証している。16 がん種 77 例で WES TMB が解析され(うち 1 例のみ MSI-H であった)、TMB が高い症例でより腫瘍縮小効果が認められ、PFS の延長を認めたことが報告されている<sup>24)</sup>。米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center において免疫チェックポイント阻害薬単独又は併用療法を受けた 1662 例を対象に MSK-IMPACT を用いて TMB が検討され、各がん種毎に TMB スコア上位 20%以上の症例とそれ以外の症例で比較すると、有意に OS が延長する (HR 0.52;  $p=1.6 \times 10^{-6}$ ) 事が報告された<sup>25)</sup>。これらの報告以外にも TMB が免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として有効であることが多数報告されている。27 種類の固形がんにおける TMB の中央値に対して、免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体)単独療法の奏効割合 (Objective response rate; ORR)をそれぞれプロットしたところ、ORR と TMB との間に、有意な相関が観察

された<sup>26)</sup>。

図 4. TMB と ORR の相関関係

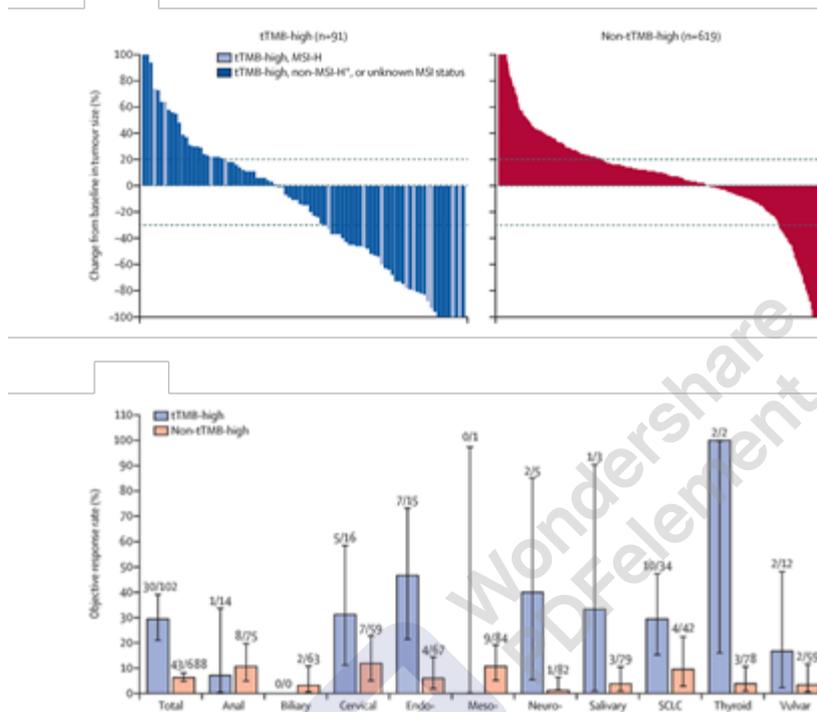


KEYNOTE-158試験は、前治療後不応・不耐の切除不能または転移性固形腫瘍に対するペムブロリズマブの有効性及び安全性を評価する第II相多施設共同、非無作為化、非盲検、複数コホート試験である。本試験では様々ながん種においてペムブロリズマブの効果を予測する各種バイオマーカーが評価された。探索的バイオマーカーとしてTMBを事前に規定し、FoundationOne® CDxにより後方視的に解析した。その後、米国FDA承認のPost Marketing Requirementとして、TMB-Hを有する固形がん患者を前向きに組み入れるコホートとして、グループMが追加された。本試験の主要評価項目はORR、副次評価項目は、奏効期間(duration of response; DOR)、無増悪生存期間(progression free survival; PFS)、全生存期間(overall survival; OS)であった。有効性解析対象集団の患者1,050例のうち、790例からTMBのデータが得られた。TMB-Hのカットオフ値を10 mut/Mb以上とし、102例がTMB-H、688例がTMB-Low(TMB-L) (10 mut/Mb未満)であった。ペムブロリズマブはTMB-H群でTMB-L群と比較し高いORRを示した(29% vs. 6%)。TMB-H群においてMSI-H患者およびMSI statusが不明な患者を除外した81例でのORRは28%と同程度であった。さらに本試験においてはPD-L1の発現についても評価されている。TMBスコアとPD-L1の発現(combined positive score; CPS)に相関は認めず、TMB-H群においてPD-L1陽性(CPS1以上)例でのORR 35%、PD-L1陰性(CPS1未満)例でのORR 21%であった<sup>27)</sup>。FDAは本試験の結果よりTMB-H固形がんに対してペムブロリズマブを承認した。

ASCOが実施している Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) 試験は特定のゲノム変化を対象として承認された標的薬を使用し抗腫瘍効果を評価する第II相バスケット試験である。TMB-Hコホートの結果も報告されている。TMB<sub>≥</sub>9の大腸がん27例(MSS 25例、残り

2名は不明)における検討では ORR 11%(95%CI 2-29%)、PFS 中央値 9.3 週(95%CI 7.3-16.1)、OS 中央値 51.9 週(95%CI 18.7-NR)と抗腫瘍効果を認めた<sup>28)</sup>。TMB<sub>≥9</sub> の乳がんにおいても同様の検討がされており、ORR 37%(95%CI 21-50%)、PFS 中央値 10.6 週(95%CI 7.7-21.1)、OS 中央値 30.6 週(95%CI 18.3-103.3)と抗腫瘍効果を認めたことが報告されている<sup>29)</sup>。

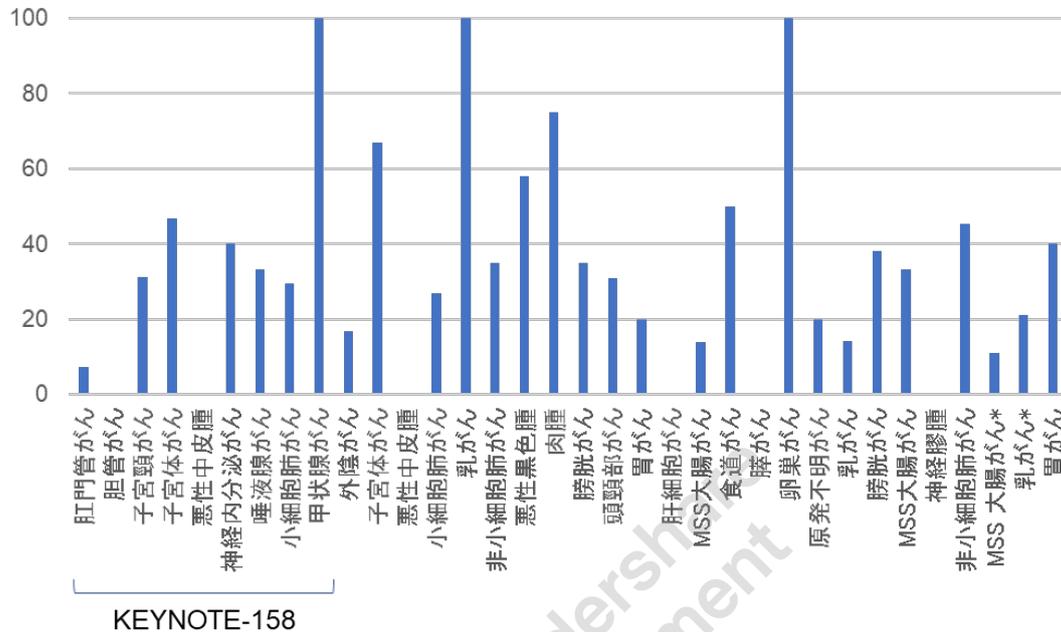
図5. ペムブロリズマブのTMB-H固形がんに対する有効性



FDA が TMB-H 固形がんに対してペムブロリズマブを承認した後も、TMB のカットオフ値やがん種毎の効果の差について議論が続いている。悪性黒色腫、肺がん、膀胱がんなど、組織浸潤 CD8 T 細胞レベルがネオアンチゲン量と正の相関を示すがん種では、免疫チェックポイント阻害薬は TMB-H 腫瘍に対し高い抗腫瘍効果 (ORR 39.8%, 95% CI 34.9-44.8) を示し、TMB-L 腫瘍に対する ORR よりも有意に高かった (Odds ratio (OR) 4.1, 95% CI 2.9-5.8,  $p < 2 \times 10^{-16}$ )。一方で乳がん、前立腺がん、神経膠腫など、CD8 T 細胞レベルとネオアンチゲン量に相関がないがん種では、TMB-H 腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の ORR は 15.3% (95%CI 9.2-23.4,  $p=0.95$ ) であり、TMB-L 腫瘍に比べて有意に低い値を示しており (OR=0.46, 95%CI 0.24-0.88,  $p=0.02$ )<sup>30)</sup>、がん種によって TMB が免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測できない可能性が示唆された。また、がん種によって最適な TMB のカットオフ値が異なる可能性も示唆されている<sup>31)</sup>。さらに、神経膠腫ではテモゾロミド治療により TMB が上昇することが知られているが、そのような症例も含めた TMB-H かつ dMMR 神経膠腫 11 例 (未治療 5 例、治療後 6 例) での免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検討した結果、82% で最良治療効果が病勢増悪であり、TMB-L と比較して有意差は認めなかった<sup>32)</sup>。以上より、TMB の最適な測定法やがん種毎の TMB のカッ

トオフについてさらなる検証が必要である。

図 6. 癌腫毎の TMB-H( $\geq 10\text{mut}/\text{Mb}$ )腫瘍に対する奏効割合



\*は TMB スコアのカットオフ値が  $9\text{mut}/\text{Mb}$

ctDNA 解析を用いた TMB 評価も試みられている。免疫チェックポイント阻害薬を投与された 69 人の固形がん患者において、ctDNA 検査法の一つである Guardant360 で血液由来の ctDNA を解析した。その結果、variant of unknown significance (VUS) が 3 を超える症例は有意に PFS が長かったことが示された<sup>33)</sup>。さらに、非小細胞肺がんを対象にドセタキセルに対するアテゾリズマブの優越性を検証した OAK 試験および POPLAR 試験では、FoundationOne の bTMB アッセイを用いた ctDNA 解析で bTMB スコアが 16 以上の症例で、もっともアテゾリズマブの効果が高いことが報告されている<sup>34)</sup>。

## CQ6 TMB 検査の対象

PubMed で“Mutation and Tumor Burden or burden\* or TMB”, “neoplasm”, “tested or diagnos\* or detect\*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 585 編、Cochrane Library から 26 編が抽出された。一次スクリーニングで 233 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 208 編が抽出され、これらを対象に定性的システムマチックレビューを行った。

### CQ6-1

**標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか？**

**標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査を推奨する。**

KEYNOTE-158 試験において化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんに対し、FoundationOne® CDx を用いて TMB スコアを測定し、TMB-H のカットオフ値を 10 mut/Mb 以上としてペムブロリズマブの有効性を検証した。その結果、ペムブロリズマブは TMB-H 群で TMB-L 群よりも高い ORR を示した(29% vs. 6%)<sup>13)</sup>。米国食品医薬局(FDA)は本試験結果に基づき、2020 年 6 月 16 日切除不能または転移性の TMB-H(≥10 mut/Mb)固形がんに対しペムブロリズマブを迅速承認した。さらに、ペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として FoundationOne® CDx を承認した。従って、TMB は免疫チェックポイント阻害薬を用いる上でバイオマーカーとして適当であり、本邦でも推奨できる。

### CQ6-2

**TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がんに対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか？**

**TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がんに対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査を考慮する。**

2021 年 6 月時点で、実地臨床で承認されている免疫チェックポイント阻害薬は参考資料 1 の通りである。2 次治療以降で TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬の使用が可能である固形がんでは、TMB スコアによらず適応が判断されることから原則として TMB 判定検査を実施する必要はないと考えられる。しかし、PD-L1 の発現や dMMR 等のバイオマーカーによって免疫チェックポイント阻害薬の適応が判断される固形がんにおいて、マーカーが陰性だった場合に

は免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できる。実際に KEYNOTE-158 試験において TMB-H 症例のうち、MSI-H 患者および MSI status が不明な患者を除外した症例においても ORR は 28%、PD-L1 の発現によらず効果が認められている (PD-L1 陽性例での ORR 35%、PD-L1 陰性での ORR 21%)<sup>27)</sup>。以上より、バイオマーカーによって免疫チェックポイント阻害薬の適応が判断される固形がんにおいて、マーカーが陰性だった場合には TMB 判定検査を実施することが推奨される。

#### CQ6-3

**局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか？**

**局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するための TMB 測定検査は推奨しない。**

悪性黒色腫では、術後補助療法として抗 PD-1 抗体薬の有効性が示され、薬事承認されている (KEYNOTE-054 試験<sup>35)</sup>、ONO-4538-21 試験<sup>36)</sup>)。さらに、非小細胞肺癌では白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法 (CRT) 後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行例 (ステージ III) を対象とし、抗 PD-L1 抗体薬デュルバルマブを逐次投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である PACIFIC 試験の結果、薬事承認されている<sup>37)</sup>。しかし、これらの試験では TMB スコアによる効果の差は報告されていないことから、治療前の TMB 測定検査は原則不要である。また、それ以外の固形がんにおいては周術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の有効性は確立されていないことから、局所治療で根治可能な場合には治療選択のための TMB 測定検査は原則不要である。以上より、現時点では局所進行および転移が認められない固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査は推奨されない。

#### CQ6-4

**免疫チェックポイント阻害薬がすでに投与された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか。**

**免疫チェックポイント阻害薬がすでに投与された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するための TMB 測定検査は推奨しない。**

一部の固形がんでは TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬が薬事承認されている。既に免疫チェックポイント阻害薬が投与されている場合に、異なる免疫チェックポイント阻害薬を投与する際の効果は示されていない。よって、免疫チェックポイント阻害薬を投与する目的に、既

に使用された固形がん患者に対し TMB 測定検査は推奨しない。



## CQ7 TMB 検査法

PubMed で“Mutation and Tumor Burden or burden\* or TMB”, “next-generation sequencing or NGS or Whole-exome sequencing or WES”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 387 編、Cochrane Library から 22 編が抽出された。一次スクリーニングで 215 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 204 編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

### CQ7-1

**免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査として NGS 検査は勧められるか。**

**免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を推奨する。**

本邦において、2018 年 12 月 27 日、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的、および一部の分子標的治療薬の適応判定のため体細胞遺伝子異常を検出する目的で FoundationOne® CDx が製造販売承認された。FoundationOne® CDx では TMB スコアの情報も付随している。KEYNOTE-158 試験において化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんに対し、FoundationOne® CDx を用いて TMB スコアを測定し、TMB-H のカットオフ値を 10 mut/Mb 以上としてペムブロリズマブの有効性を検証した結果、ペムブロリズマブは TMB-H 群で TMB-L 群よりも高い ORR を示した<sup>13)</sup>。FDA は本試験結果に基づき、2020 年 6 月 16 日切除不能または転移性の TMB-H( $\geq 10$  mut/Mb)固形がんに対しペムブロリズマブを迅速承認した。さらに、コンパニオン診断薬として FoundationOne® CDx を承認した。

本邦では FoundationOne® CDx 以外にも固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイリング検査として、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムが承認されている。本検査についても FoundationOne® CDx 同様、全エクソームシーケンスとの強い相関性が報告されており<sup>14)</sup>、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測が期待される。しかし、2021 年 6 月時点では OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムで検証された報告はない。現在、FoCR では、臨床試験で免疫チェックポイント阻害薬を投与された患者の臨床検体を後方視的に解析しており、その他の遺伝子パネル検査においても統一された TMB スコアでの臨床実装が期待される。

さらに、血液検体を用いた固形がんの包括的ゲノムプロファイル検査として FoundationOne® Liquid CDx ががんゲノムプロファイルが 2021 年 3 月 22 日に承認、Guardant360 CDx についても 2021 年 1 月 28 日に製造販売承認申請されており、今後実地臨床で測定される機会が増えることが予想される。非小細胞肺癌を対象にドセタキセルに対するアテゾリズマブの優越性を検証した OAK 試験および POPLAR 試験では、血液検体を bTMB アッセイを用いて解析

し、bTMBスコア 16 以上の症例で、アテゾリズマブの効果が高いことが報告されており<sup>34)</sup>、今後他がん種においても検証される事が期待される。

以上より、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査として、組織を用いた分析的妥当性が確立された NGS 検査は推奨される。

#### CQ8 TMB-H に対する治療

PubMed で“Mutation and Tumor Burden or burden\* or TMB”, “PD-1 or PD-L1\*”, “treat\*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 323 編、Cochrane Library から 10 編が抽出された。一次スクリーニングで 74 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 71 編が抽出され、これらを対象に定性的システムaticレビューを行った。

##### CQ8-1

TMB-H を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか。

**免疫チェックポイント阻害薬の投与を推奨する。**

KEYNOTE-158 試験において化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんに対し、FoundationOne® CDx をもちいて TMB スコアを測定し、TMB-H のカットオフ値を 10 mut/Mb 以上としたペムブロリズマブの有効性を検証した結果、ペムブロリズマブは TMB-H 群で TMB-L 群と比較し高い ORR を示した(29% vs. 6%)<sup>27)</sup>。臓器横断的に TMB-H 腫瘍では免疫チェックポイント阻害薬による治療効果が示されている。一方で、がん種によっては報告されている症例数が限られていること、免疫チェックポイント阻害薬の効果が得られていないがん種も存在することに注意が必要である。

##### CQ8-2

TMB-H を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬はいつ使用すべきか。

**化学療法後に増悪した進行・再発の TMB-H 固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬の使用を推奨する。**

TMB-H 固形腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性は、KEYNOTE-158 試験より化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんを対象に示されている。そのため現時点では 1 次治療の治療選択肢とはならない。TMB 測定検査法の turnaround time (TAT) を考慮すれば、原則

として TMB 測定検査の結果を待つことなく、臓器別に確立された 1 次治療 (標準的な治療) を開始することが望ましいと考えられる。しかし、その後の治療法を検討するうえで重要なバイオマーカーであり、その他のバイオマーカーを含め早い段階で検査することを考慮する。

## 13.NCCN ガイドラインにおける推奨(2021年6月時点)

表 13. NCCN ガイドラインにおける TMB 測定検査推奨

Guideline	Version. Year	Testing	Comment
Anal carcinoma	1.2021	-	Anal cancers may be responsive to PD-1/PD-L1 inhibitors because they often have high PD-L1 expression and/or a high tumor mutational load despite being microsatellite stable (MSS).
Basal cell skin cancer	2.2021	-	-
Bladder cancer	3.2021	-	-
Bone cancer	1.2021	FDA-approved assay	Consider testing for tumor mutational burden as determined by a validated and/or FDA-approved assay to inform the use of pembrolizumab, is a new footnote corresponding to 'systemic therapy'.
Breast cancer	4.2021	NGS	TMB-H ( $\geq 10$ muts/Mb)
CNS cancer	1.2021	-	-
Cervical cancer	1.2021	FDA-approved assay	For the treatment of patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high (TMB-H( $\geq 10$ muts/Mb)) tumors, as determined by an FDA-approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Colon cancer	2.2021	-	The NCCN panel does not currently recommend TMB biomarker testing, unless measured as part of clinical trial.
Dermatofibrosarcoma protuberans	1.2021	-	-
Esophageal and esophagogastric junction cancer	3.2021	NGS	It should be noted that NGS has several inherent limitations and thus whenever possible, the use of gold-standard assays should be performed first and if sufficient tissue is available, additional NGS testing may be considered.

<b>Gastric cancer</b>	3.2021	NGS	It should be noted that NGS has several inherent limitations and thus whenever possible, the use of gold-standard assays should be performed first and if sufficient tissue is available, additional NGS testing may be considered.
<b>Gastrointestinal stromal tumors</b>	1.2021	-	-
<b>Gestational trophoblastic neoplasia</b>	2.2021	-	-
<b>Head and neck cancer</b>	3.2021	-	Pembrolizumab is also an option for patients with previously treated tumor mutational burden-high disease, based on results from the phase II KEYNOTE-158 trial, though there were no patients with nasopharyngeal cancer in this study.
<b>Hepatobiliary cancer</b>	3.2021	Tumor mutational burden testing	MSI, mismatch repair, and tumor mutational burden testing should be performed on biopsied tumor tissue, as cancers with MSI-H, mismatch repair deficiency, and TMB-high may benefit from programmed death receptor-1 blockade such as pembrolizumab.
<b>Kaposi sarcoma</b>	2.2021	-	-
<b>Kidney cancer</b>	4.2021	-	-
<b>Malignant pleural mesothelioma</b>	2.2021	-	-
<b>Melanoma</b>	2.2021	whole-exome sequencing /targeted NSG	The use of mutation burden to guide treatment decisions remains investigational at this time.
<b>Merkel cell carcinoma</b>	1.2021		Recent genetic analyses have found much higher mutational burden in Merkel cell polyomavirus (MCPyV)-negative tumors, and have also found that only the MCPyV-negative group are enriched for

			cytosine to thymine mutations indicative of UV damage.
<b>Neuroendocrine and adrenal tumors</b>	2.2021	FDA-approved test	Pembrolizumab is an option for patients with advanced tumor mutational burden-high tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.
<b>Non-small cell lung cancer</b>	5.2021	-	Tumor mutational burden removed as an immune biomarker, including the following available immunotherapy agents. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab+Ipilimumab</li> <li>▪ Nivolumab</li> </ul>
<b>Occult primary</b>	2.2021	FDA-approved test	-
<b>Ovarian cancer</b>	1.2021	NGS	Next-generation sequencing for BRCA1/2 mutations, other somatic mutations (eg, NTRK gene fusions), and tumor mutational burden
<b>Pancreatic cancer</b>	2.2021	-	-
<b>Penile cancer</b>	1.2021	-	-
<b>Prostate cancer</b>	2.2021	-	-
<b>Rectal cancer</b>	1.2021	-	-
<b>Small bowel adenocarcinoma</b>	1.2021		Importantly, human epidermal growth factor receptor2 alterations, MSI-H/dMMR, programmed death-ligand 1 expression, and high tumor mutational burden are enhanced in SBA compared to CRC, and may reveal greater importance of targeted immunotherapeutic treatments compared to current CRC treatment algorithms.
<b>Small cell lung cancer</b>	3.2021	-	Tumor mutational burden may be a useful biomarker for assessing whether patients will respond to nivolumab with or without ipilimumab.
<b>Soft tissue sarcoma</b>	2.2021	-	-

<b>Squamous cell skin cancer</b>	1.2021	-	-
<b>Testicular cancer</b>	2.2021	-	The panel considers pembrolizumab immunotherapy to be useful in certain circumstances (ie, in patients with MSI-high/deficient MMR tumor mutation burden-high tumors).
<b>Thymomas and thymic carcinomas</b>	1.2021	-	-
<b>Thyroid carcinoma</b>	1.2021	-	For advanced, progressive, or threatening disease, genomic testing to identify actionable mutations (including ALK, NTRK, and RET gene fusions), DNA mismatch repair, microsatellite instability, and tumor mutational burden.
<b>Uterine neoplasms</b>	3.2021	FDA-approved assay	For the treatment of patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high tumors, s determined by an FDA approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
<b>Vulvar cancer</b>	3.2021	FDA-approved assay	For the treatment of patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high tumors, s determined by an FDA approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
<b>Wilms tumor</b>	2.2021	-	-

-: No statement

## 参考文献

1. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013; 500: 415–421.
2. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017; 23(6): 703–713.
3. Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer research* 2012;72:1081–91.
4. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 2012;482:400–404.
5. Old LJ, Boyse EA, Clarke DA et al. Antigenic properties of chemically induced tumors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1962; 101: 80–106.
6. Baldwin RW. Immunity to methylcholanthrene-induced tumours in inbred rats following atrophy and regression of the implanted tumours. *Br J Cancer*. 1955; 9: 652–657.
7. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015; 348: 69–74.
8. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017; 9(1): 34.
9. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in lung adenocarcinomas otherwise negative for such alterations by other genomic testing approaches. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(16): 3631–3639.
10. Garofalo A, Sholl L, Reardon B, et al. The impact of tumor profiling approaches and genomic data strategies for cancer precision medicine. *Genome Med*. 2016; 8: 79.
11. Roszik J, Haydu LE, Hess KR, et al. Novel algorithmic approach predicts tumor mutation load and correlates with immunotherapy clinical outcomes using a defined gene mutation set. *BMC Med*. 2016; 14(1): 168.
12. Zachary R, Caitlin F, David F, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Medicine*. 2017; 9: 34.
13. Diana M, Lisa M, David F, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer*. 2020; 8: e000147.
14. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci*. 2019; 110: 1480–1490.

15. Bachet JB, Bouche O, Taieb J, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1211–1219.
16. Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med.* 2019; 25: 1415–1421.
17. Lawrence MS, et al : Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013; 499: 214–218.
18. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 2019; 30: 44–56.
19. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO–ESMO–ASCO–JSMO–TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020;31:861–872.
20. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, Brown PH. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 146: 211–220.
21. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nature medicine* 2018;24:1441–1448.
22. Yoshino T, Tukachinsky H, Lee JK, et al. Genomic immunotherapy (IO) biomarkers detected on comprehensive genomic profiling (CGP) of tissue and circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 2541)
23. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell.* 2015; 160: 48– 61.
24. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *JCO.* 2019; 37(4): 318–327.
25. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019; 51:202–206.
26. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377:2500–2501.
27. 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(10):1353-1365.
28. Meiri E, Garret-Mayer E, Halabi S, et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO.* 2020; 38(suppl4: abstr 133).
  29. Alva AS, Manget PK, Garrett-Mayer E, et al. Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO.* 2021 [online ahead of print].
  30. McGrail DJ, Pilie PG, Rashidd NU, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol.* 2021; 32(5): 661-672.
  31. Valero C, Lee M, Hoen D, et al. Response Rates to Anti-PD-1 Immunotherapy in Microsatellite-Stable Solid Tumors With 10 or More Mutations per Megabase. *JAMA Oncol.* 2021; 7(5): 739-743.
  32. Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature.* 2020; 580(7804): 517-523.
  33. Khagi Y, Goodman AM, Daniels GA, et al. Hypermutated Circulating Tumor DNA: Correlation with Response to Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 5729-5736.
  34. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. Blood-based Tumor Mutational Burden as a Predictor of Clinical Benefit in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Atezolizumab. *Nat Med.* 2018; 24: 1441-1448.
  35. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1789-1801.
  36. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010; 28(18): 3042-3047.
  37. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342-2350.

## 参考資料 1.

## 本邦における免疫チェックポイント阻害薬のがん種別承認状況

がん種	患者選択	Agent	
悪性黒色腫		ニボルマブ ペムブロリズマブ イピリムマブ*	術後補助療法も承認 術後補助療法も承認
非小細胞肺癌	PD-L1 陽性	ニボルマブ ペムブロリズマブ イピリムマブ* アテゾリズマブ デュルバルマブ	根治化学放射線療法後の 維持療法
腎細胞がん	なし	ニボルマブ** イピリムマブ ペムブロリズマブ*** アベルマブ***	
頭頸部がん	なし	ニボルマブ ペムブロリズマブ	
胃がん	なし	ニボルマブ	2次治療以降
食道扁平上皮がん	PD-L1 陽性	ニボルマブ ペムブロリズマブ	2次治療以降 2次治療以降
結腸直腸がん	MSI-H	ニボルマブ イピリムマブ	
肝細胞がん		アテゾリズマブ***	
悪性胸膜中皮腫	なし	ニボルマブ イピリムマブ*	
尿路上皮がん		ペムブロリズマブ	2次治療以降
メルケル細胞がん	なし	アベルマブ	
小細胞肺癌	なし	ニボルマブ アテゾリズマブ*** デュルバルマブ***	PD-L1 陽性症例では1次治 療単剤で承認
乳がん	トリプルネガティブ 乳がん、PD-L1 陽性	アテゾリズマブ***	
ホジキンリンパ腫		ニボルマブ ペムブロリズマブ	

\*ペムブロリズマブ単剤での投与時のみ

\*\*イピリムマブとの併用で1次治療で承認

\*\*\*他剤（免疫チェックポイント阻害薬以外）と併用



## 参考資料 2. TMB・PD-L1・MMR の関係

免疫チェックポイント阻害薬の有効性に対するバイオマーカーとして MSI-H、TMB-H、PD-1/PD-L1 タンパク発現が報告されている。がん種により因子の割合は異なり、他因子とも交絡しうるものである。11,348 例の固形がんにおける MSI(NGS 法)、TMB、PD-L1 タンパク発現の関連を検証した報告では、がん種により頻度や交絡状況も様々である(図 1、表 1)<sup>1,2)</sup>。さらに、Mutation burden が評価できた 62,150 例の固形がんにおける TMB-H と MSI-H や POLE/POLD の関連を検証した試験の結果が報告された。全がん種での評価では MSI-H 固形がんのうち TMB-H(≥ 10mut/Mb)は 97%と高かった。がん種別では消化管がんや子宮体がんでは同様の傾向を認めるものの、肺がんや悪性黒色腫では MSI-H ではない TMB-H がなが多い(図 2)<sup>3)</sup>。さらに、TMB-H に関連する遺伝子変化として POLE/POLD がある。とくに、TMB が 100mut/Mb 以上の ultrahypermutated とされる TMB-H 固形がんでは POLE/POLD 変異が関与している事が報告されている<sup>4,5)</sup>。

表 1. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがん種毎の関連性<sup>1)</sup>

%	TMB-H and MSI-H and PD-L1+	TMB-H and/or MSI-H and PD-L1+	TMB-H and PD-L1+	MSI-H and PD-L1+	TMB-H and MSI-H
Total	2.9%	11.9%	11.4%	3.4%	10.0%
大腸がん	12.8%	14.6%	14.0%	13.4%	44.2%
食道がん/胃がん	14.6%	16.8%	16.8%	14.6%	27.7%
悪性黒色腫	0.0%	32.0%	32.0%	0.0%	0.0%
非小細胞肺がん	0.5%	12.7%	12.5%	0.7%	0.8%
子宮内膜がん	5.2%	10.5%	7.6%	8.3%	31.0%

図 2. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがん種毎の関連性

