

2012 年 10 月 19 日
2012 年 10 月 31 日改訂

日本肺癌学会 バイオマーカー委員会

クリゾチニブ(ザーコリカプセル)の製造販売承認から薬価基準収載までの期間(2012.4.4-5.28)、ファイザー社より ALK 融合遺伝子検査結果が提供されました。この内 FISH と高感度 IHC 法が両方行われた 2337 検体中、両者の不一致が 48 検体存在することが最近明らかになりました(表)。特に、FISH 陽性検体 249 検体中、高感度 IHC 陰性が 36 例存在し、FISH 法を標準検査と考えた場合、高感度 IHC 法の感度は 86% に過ぎないこととなります。

表1 高感度 IHC と FISH 法との相関

		高感度 IHC 法	
		陽性	陰性
FISH	陽性	213	36
	陰性	12	2076

一方、昨年 11 月に日本肺癌学会バイオマーカー委員会は「ALK 遺伝子検査の手引き」を作成し、ホームページ上に公開しました。この手引きでは、その当時までの知見に基づいて“高感度 IHC 法によるスクリーニング、FISH 法による確認”の診断アルゴリズムを提唱しています。しかし、今回の結果はこのアルゴリズムでは少なからぬ症例が見逃され、クリゾチニブによる貴重な治療の機会を逸する可能性があることを示しています。もちろん FISH の偽陽性の可能性も以前から指摘されており¹、現時点ではどちらが正しいかは不明です。

このため、不一致の原因を解明すべく、検体の追加提出の依頼、クリゾチニブ投与症例では奏効との関連の検討などを含めた追加解析を至急行いたいと思いますので該当施設の関係者はご協力をお願い申し上げます。結果が明らかになるまでの間、ALK 診断アルゴリズムについては以下のような注記を加えることとしたいと思います。また、高感度 IHC の実施可能性は施設によって差がある事情も加味する必要があると思われれます。

1. 高感度 IHC でスクリーニングしたが、陽性であった場合。
 - (ア) IHC(+)/FISH(+) ALK 融合遺伝子陽性と判断。多くの ALK 融合遺伝子陽性症例はこのパターンと思われる。
 - (イ) IHC(+)/FISH(-) 奏効例の報告もあるので投与の可否は臨床的な功罪のバランスで判断する。RT-PCR が可能であれば参考にする
2. 高感度 IHC でスクリーニングしたが、陰性であった場合。

臨床病理学的背景(若年、非喫煙者、組織像(篩状構造、印環細胞など)、EGFR 変異陰性、KRAS 変異陰性)やクリゾチニブ治療の緊急性、他の治療の可能性の有無などの臨床的判断でさらに FISH まで行うことを検討する。

 - (ア) IHC(-)/FISH(-) ALK 融合遺伝子陰性と判断

(イ) IHC(-)FISH(+)の場合 現時点では FISH 偽陽性¹の可能性もあり、臨床的な功罪のバランスで決定する。RT-PCR が可能であれば参考にする

3. IHC を施行せず、初回検査として FISH を行った場合

(ア) 陽性であった場合、多くは ALK 融合遺伝子陽性であろうが偽陽性の可能性はある¹ので、やはり IHC 法などによる確認が望ましい。

(イ) 陰性であった場合。高感度 IHC の陽性の可能性は低い、奏効例の報告もあるので投与の可否は臨床的な功罪のバランスで判断する。

なお、追加解析の結果は明らかになり次第、公表していく予定です。また、その時点で診断アルゴリズムの変更を含む手引きの改訂を予定しております。

10/30 に“3(イ) 陰性であった場合。高感度 IHC の陽性の可能性は低い、しかも陽性の場合でも奏効の可能性はゼロではないかもしれないが高くない。”は 1(イ)の場合と同じにも関わらず、表現からうける印象が異なるのは整合性がとれないとの指摘が会員よりあり、“陰性であった場合。高感度 IHC の陽性の可能性は低い、奏効例の報告もあるので投与の可否は臨床的な功罪のバランスで判断する。”と変更させていただきました

以上

¹ Chihara D, Suzuki R. More on crizotinib. N Engl J Med. 2011;364:776-777; author reply 778.