

肺癌患者における *RET* 融合遺伝子検査の手引き

第 1.0 版 2022 年 6 月 18 日

日 本 肺 癌 学 会

バ イ オ マ ー カ ー 委 員 会

阪本智宏, 松本慎吾, 後藤功一, 荒金尚子, 池田貞勝, 井上彰, 大泉聡史
越智宣昭, 里内美弥子, 枝園和彦, 清水淳市, 角南久仁子, 宗淳一, 蔦幸治
西尾和人, 西野和美, 畑中豊, 三窪将史, 谷田部恭, 横瀬智之, 豊岡伸一

目次

はじめに	3
1. <i>RET</i> 遺伝子	3
1.1. <i>RET</i> 融合遺伝子の発見	3
1.2. <i>RET</i> 融合遺伝子の頻度とバリエーション	4
2. <i>RET</i> 融合遺伝子陽性肺癌の臨床病理学的特徴	5
3. <i>RET</i> 融合遺伝子陽性肺癌に対する分子標的治療の臨床試験	6
4. <i>RET</i> 融合遺伝子の検査	7
4.1. オンコマイン TM Dx Target Test マルチ CDx システム	8
4.2. その他の NGS 検査	9
4.3. AmoyDx [®] 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル	9
4.4. その他の方法	10
おわりに	11
引用文献	13

はじめに

Rearranged during transfection (*RET*) 遺伝子は、染色体 10 番長腕に位置する癌原遺伝子である。甲状腺の髄様癌や乳頭癌において *RET* の胚細胞遺伝子変異や体細胞遺伝子融合が認められることがすでに知られており^{1,2}、甲状腺癌に対しては *RET* を標的とする複数の分子標的薬（マルチキナーゼ阻害薬）がすでに承認されている。一方、肺癌においては、2012 年に体細胞遺伝子異常として *RET* 融合遺伝子が発見され、2020 年にこの融合遺伝子を有する非小細胞肺癌に対して *RET* キナーゼの選択的阻害薬であるセルペルカチニブの高い治療効果が報告された³。この結果に基づいて、セルペルカチニブは、2020 年 5 月に米国で、そして 2021 年 9 月に本邦で *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療薬として承認された。*RET* 融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の 1~2% と希少であるが、*RET* 阻害薬の高い有効性を考えると、この融合遺伝子を確実に診断することが重要である。

本手引きでは、日常臨床における *RET* 融合遺伝子の診断、特にマルチ遺伝子パネル検査を用いた診断について概説する。

1. *RET* 融合遺伝子

1.1. *RET* 融合遺伝子の発見

RET は 1985 年に発見された癌原遺伝子である⁴。*RET* 遺伝子は膜貫通型の *RET* 受容体型チロシンキナーゼをコードしており、*RET* 遺伝子の胚細胞変異は多発性内分泌腫瘍症 2 型の原因になることや、体細胞における遺伝子融合が甲状腺乳頭癌でみられることが知られている。2012 年 2 月、肺癌においても *RET* 遺伝子に体細胞性の遺伝子融合が認められることが、日米 3 つのグループから同時に報告された。この 3 グループはそれぞれ異なった手法でこの融合遺伝子を発見している。Takeuchi らは、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (fluorescence in situ hybridization: FISH) 法を用いたスクリーニングによって、*KIF5B* あるいは *CCDC6* と融合する *RET* 遺伝子を発見した⁵。一方 Kohno らは、30 例の肺腺癌の全 RNA シークエンス解析を行い 1 例の *KIF5B-RET* を発見し、さらに RT-PCR とサンガーシークエンス法によって 319 例の肺腺癌のうち 6 例で *KIF5B-RET* を同定した⁶。さらに、米国の Foundation Medicine 社が中心となったグループは、一部の癌関連遺伝子を選択的に解析するターゲットシークエンス解析を用いて、*KIF5B-RET* を発見した⁷。融合バリエーションとして最も多い *KIF5B-RET* は 10 番染色体腕間逆位によって生じる。このように、主に coiled-coil ドメインをもつ融合パートナー遺伝子が *RET* と融合することで、リガンドの結合に依存しない恒常的な二量体化をきたし、キナーゼが活性化される⁵⁻⁷ (図 1)。

また先の Takeuchi らの報告では、*RET* 融合遺伝子を発現させた線維芽細胞をヌードマウスに移植すると腫瘍を形成すること、そして *KIF5B-RET* を導入した Ba/F3 細胞の増殖が *RET* 阻害活性をもつバンデタニブ (vandetanib)、スニチニブ (sunitinib)、ソラフェニブ (sorafenib) によって用量依存性に抑制されることも示された。その後、*CCDC6-RET* を有するヒト由来の肺癌細胞株 LC-2/ad も発見され、この細胞を用いたマウスゼノグラフトモデルでは、バンデタニブ投与によって腫瘍縮小効果も示された⁸。

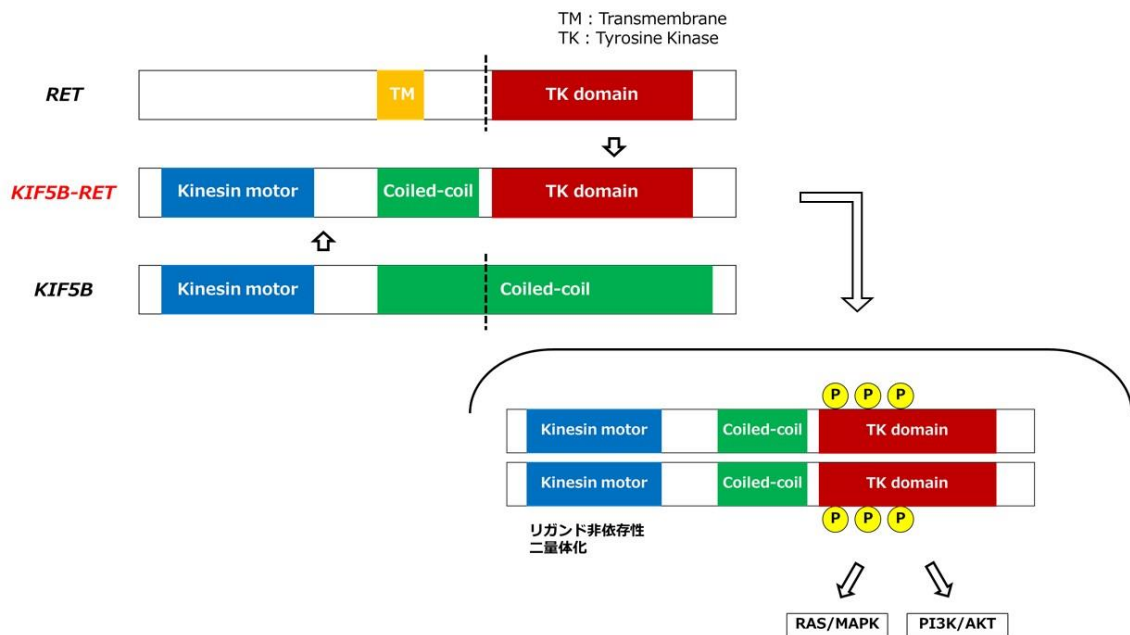


図 1. *RET* 融合遺伝子とその活性化メカニズム

1.2. *RET* 融合遺伝子の頻度とバリエーション

非小細胞肺癌における *RET* 融合遺伝子の頻度は 1~2% と希少である⁹⁻¹¹。2013 年から行われている多施設肺癌遺伝子スクリーニングプロジェクト (LC-SCRUM-Asia) においても、非扁平上皮非小細胞肺癌 8678 例を RT-PCR や NGS で解析した結果、*RET* 融合遺伝子は 206 例 (2%) で検出され、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*MET* や *KRAS* などのその他のドライバー変異と相互排他性が認められた¹²。*RET* 融合遺伝子は、融合するパートナー遺伝子によって 30 種類以上のバリエーションが報告されている¹³ (図 2)。パートナー遺伝子の多くは coiled-coil 領域をコードしており、融合蛋白はこの coiled-coil 領域によって二量体を形成することで、*RET* キナーゼの恒常的活性化をきたすと考えられている。非小細胞肺癌で検出される *RET* 融合遺伝子のバリエーションの多くは *KIF5B-RET* と *CCDC6-RET* であり、この 2 つで約 80% を占める。その他、頻度は低いが *NCOA4-RET* や *ERC1-RET* など検出さ

れる^{12,14} (図3)。

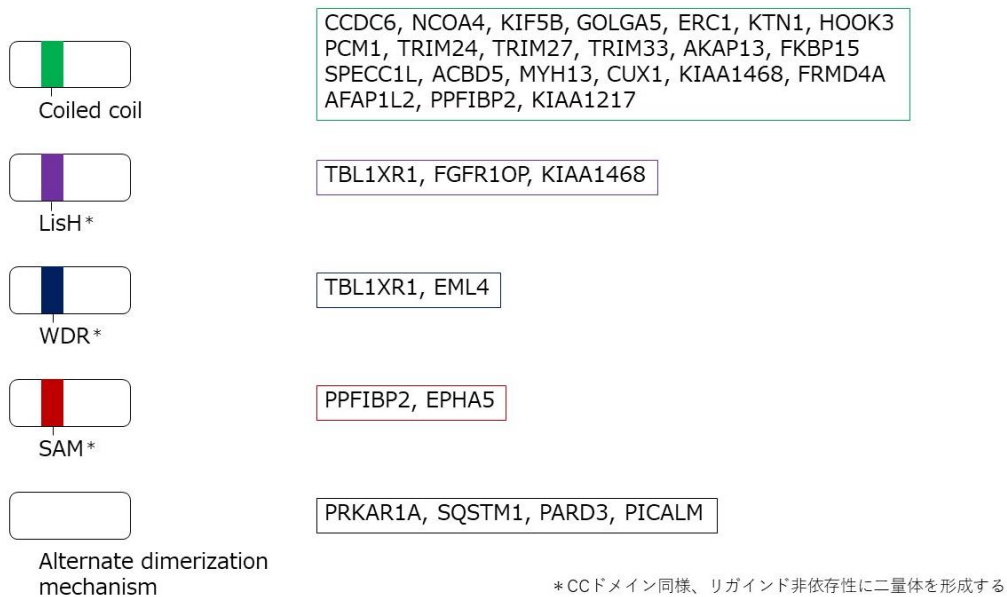


図2. *RET* の融合パートナー遺伝子

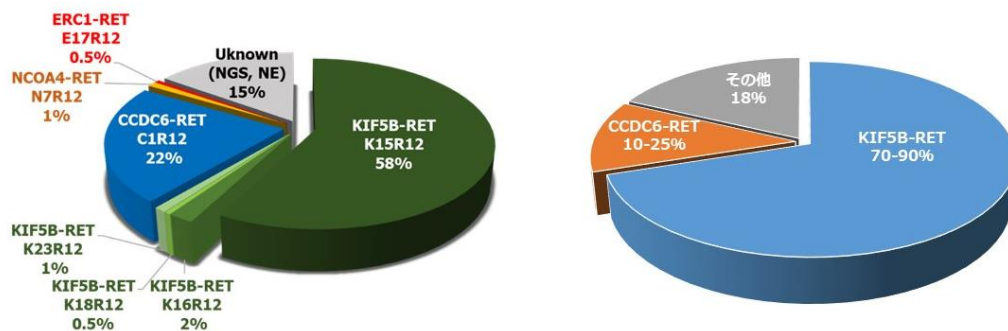


図3. 非小細胞肺癌における *RET* の融合パートナー遺伝子とその頻度

左 : LC-SCRUM-Asia のデータより (*RET* 肺癌 206 例)

右 : Li らの報告より

2. *RET* 融合遺伝子陽性肺癌の臨床病理学的特徴

Lin らが行った非小細胞肺癌患者のメタ解析において、*RET* 融合遺伝子は腺癌で 1.4% (57/3,980 例)、非腺癌で 0.3% (4/1,278 例) と腺癌に多い (オッズ比 3.59、 $p=0.004$) こと、また女性、若年者、非喫煙者で多いことが報告されている¹⁵。これらの臨床病理学的特徴は、*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子、あるいは *ROS1* 融合遺伝子を有する肺癌と類似している。また、LC-SCRUM-Asia で *RET* 融合遺伝子が検出された 206 例の日本人に

において、年齢中央値 63 歳 (29-87 歳)、腺癌が 97% (199/206 例)、女性が 59% (122/206 例)、非喫煙者が 60% (124/206 例) と、日本人においても同様の傾向がある可能性が示唆される。

また Offin らは、26 例の RET 肺癌において 58% (15/26 例) で PD-L1 TPS $\geq$ 50% と高発現であったこと、その一方で Tumor Mutation Burden (TMB) は RET 融合遺伝子のない肺癌と比べて低値であったこと (1.75 mut/Mb vs 5.27 mut/Mb, $p < 0.0001$) を報告している。さらに、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) を投与された 16 例の RET 肺癌において無増悪生存期間は 3.4 カ月 (95% CI, 2.1~5.6 カ月) であり、PD-L1 高発現群や高 TMB 群においても高い治療効果はみられなかったと報告されている¹⁶。また Yoh らは、9 例の日本人 RET 肺癌において 67% (6/9 例) で PD-L1 TPS $\geq$ 50% と高発現であったことを報告しており¹⁷、日本人においても同様の傾向がある可能性が示唆される。

3. RET 融合遺伝子陽性肺癌に対する分子標的治療の臨床試験

RET 肺癌に対する治療開発は、まずバンデタニブ、カボザンチニブ、アレクチニブ、レンバチニブ、ソラフェニブといった RET 阻害活性を有するマルチキナーゼ阻害薬の臨床試験が行われてきたが、その効果は限定的であり¹⁸⁻²² (表 1)、薬剤承認までには至らなかった。マルチキナーゼ阻害薬では、他の標的遺伝子も同時に阻害するため、関連する毒性により RET 阻害効果が得られる十分量まで薬剤を増量するのが困難であったことがその主な原因と考えられている。

表 1. RET 融合遺伝子陽性肺癌に対する過去の臨床試験

Agent	Study	Subject	N	ORR (%)	mPFS(months)
Vandetanib	LURET	Treated	19	47(Intention-to-treat) 53(primary analysis)	4.7
Cabozantinib	—	Treated/Untreated	26	28	5.5
Alectinib	ALL-RET	Treated	34	4	3.4
Lenvatinib	—	Treated	25	16	7.3
Sorafenib	—	Treated	3	0	NA

その後、RET キナーゼに対する選択的阻害薬が相次いで開発され、その中でも最初に行われた臨床試験が RET 遺伝子異常を有する固形腫瘍を対象としたセルペルカチニブ単剤療法の国際多施設共同第 I / II 相バスケット試験 (LIBRETTO-001 試験) である。この臨床試験は第 I 相用量漸増パートと、6 つのコホートからなる第 II 相用量拡大パートで行われ、そのうち、RET 融合遺伝子陽性の既治療固形腫瘍を対象としたコホート 1 と、RET 融合遺伝

子陽性の未治療固形腫瘍を対象としたコホート 2 に、それぞれ 105 例と 39 例の非小細胞肺癌が含まれていた。既治療非小細胞肺癌の治療成績は、105 例のうち 2 例で完全奏効 (CR)、65 例で部分奏効 (PR) が得られ、奏効割合は 64% (95%信頼区間 [CI] 54~73%)、奏効期間中央値は 17.5 カ月 (95% CI 12.0 カ月~未到達 [NE])、無増悪生存期間中央値は 16.5 カ月 (95% CI 13.7 カ月~NE) であった。また、未治療例の治療成績は、39 例のうち 33 例で PR が得られ、奏効割合は 85% (95% CI 70~94%)、奏効期間中央値は NE (95% CI 12.0 カ月~NE)、無増悪生存期間中央値は NE (95% CI 13.8 カ月~NE) であった³。この結果に基づき、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するセルベルカチニブ (レットヴィモ[®]) の単剤療法が、2020 年 5 月に米国 FDA で、2021 年 9 月に本邦で承認された。

また、*RET* 選択的阻害薬の臨床試験としては、*RET* 遺伝子異常を有する固形腫瘍を対象としたプラルセチニブ単剤療法の国際多施設共同第 I / II 相バスケット試験 (ARROW 試験) も行われた。この臨床試験は第 I 相用量漸増パートと、9 つのコホートからなる第 II 相用量拡大パートで行われた。*RET* 融合遺伝子陽性肺癌既治療例の治療成績は、87 例のうち 5 例で CR、48 例で PR が得られ、奏効割合は 53% (95% CI 50~71%)、奏効期間中央値は NE (95% CI 15.2 カ月~NE)、無増悪生存期間中央値は 17.1 カ月 (95% CI 8.3~22.1 カ月) であった。また、未治療例の治療成績は、27 例のうち 3 例で CR、16 例で PR が得られ、奏効割合は 70% (95% CI 50~86%)、奏効期間中央値は 9.0 カ月 (95% CI 6.3 カ月~NE)、無増悪生存期間中央値は 9.1 カ月 (95% CI 6.1~13.0 カ月) であった²³。この結果に基づき、*RET* 融合遺伝子陽性肺癌に対するプラルセチニブの単剤療法は、2020 年 9 月に米国 FDA で承認された (本邦では未承認)。

4. *RET* 融合遺伝子の検査

RET 融合遺伝子の検出は、主に、次世代シーケンス法 (Next generation sequencing: NGS) やリアルタイム PCR 法 (polymerase chain reaction) が用いられるが、2022 年 4 月現在、体外診断用医薬品 (IVD) 承認コンパニオン体外診断薬として承認されているのはオンコマインTM Dx Target Test マルチ CDx システム (オンコマイン DxTT) のみである。なお、*RET* 阻害薬とそのコンパニオン診断薬に関する情報は今後更新されることが予想されるため、最新の情報については常に PMDA ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>) 内のコンパニオン診断薬などの情報を確認いただきたい。これらの検査法では、主にホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織や新鮮凍結組織な

どを用いて行われるが、近年では患者血漿中に遊離した DNA (cfDNA) を用いた遺伝子検査法（リキッドバイオプシー）も検討されているが、*RET* 融合遺伝子の診断精度は現時点では低く、今後の改良が必要である。

4.1. オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム

オンコマイン DxTT は、NGS を用いた遺伝子パネル検査であり、がん関連 46 遺伝子の標的領域を PCR で増幅してシーケンス解析を行い、遺伝子異常を検出する。我が国では、2018 年に *BRAF* V600E 陽性非小細胞肺癌に対するダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法のコンパニオン診断薬として承認され、その後、2019 年に *EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌、*ALK* 融合遺伝子陽性肺癌、*ROS1* 融合遺伝子陽性肺癌に対する各々の分子標的薬のコンパニオン診断薬としても承認された。そして、2021 年 9 月には、*RET* 融合遺伝子陽性肺癌に対するセルペルカチニブのコンパニオン診断薬としても承認され、現在、オンコマイン DxTT は 5 つのドライバー遺伝子を同時に診断するマルチ遺伝子検査として承認されている（表 2）。オンコマイン DxTT で検出可能な *RET* 融合遺伝子のバリエーションは 44 種類であり、図 3 で示した非小細胞肺癌で検出されるバリエーションはほとんどカバーされている。

表 2. オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システムによる
コンパニオン診断対象薬剤（2022 年 4 月現在）

遺伝子異常	分子標的薬
<i>EGFR</i> 遺伝子変異	ゲフィチニブ、 エルロチニブ塩酸塩、 アファチニブマレイン酸塩、 オシメルチニブメシル酸塩
<i>ALK</i> 融合遺伝子	クリゾチニブ、 アレクチニブ塩酸塩、 ブリグチニブ
<i>ROS1</i> 融合遺伝子	クリゾチニブ、 エヌトレクチニブ
<i>BRAF</i> V600E	ダブラフェニブメシル酸塩 および トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与
<i>RET</i> 融合遺伝子	セルペルカチニブ

4.2. その他の NGS 検査

その他の NGS 検査として、本邦では、腫瘍組織を用いた遺伝子パネル検査である「FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル」と「OncoGuide[™] NCC オンコパネルシステム」が承認されている。また血液検体を用いた遺伝子パネル検査としては「FoundationOne[®] Liquid CDx がんゲノムプロファイル」と「Guardant360[™] CDx がん遺伝子パネル」が承認されている。これらはいずれも、腫瘍組織由来あるいは血漿由来の DNA を用いて合成核酸とのハイブリダイゼーションによって標的領域を濃縮し、シーケンス解析を行う。現時点では、リキッド解析による融合遺伝子の診断精度はまだ低く、偽陰性と診断される危険性が高いため、組織を用いた遺伝子検査を優先すべきである。いずれの検査においても、*RET* 融合遺伝子はコンパニオン診断の対象ではなく、包括的がんゲノムプロファイル (CGP) 検査の解析対象である。したがって、これらのパネルを用いた CGP 検査で *RET* 融合遺伝子が検出された場合、*RET* 阻害薬による治療を行うためには、エキスパートパネルによる推奨が必要となる。なお、NGS を用いた遺伝子パネル検査を実施するにあたっては、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会の 3 学会から合同で発出している「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン²⁴⁾」や、日本肺癌学会バイオマーカー委員会が発出している「肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き²⁵⁾」も参照されたい。

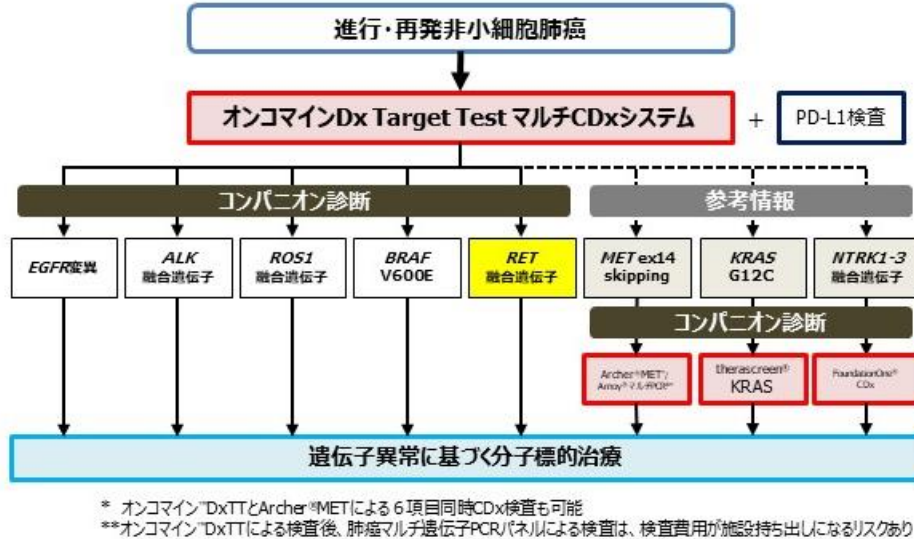
4.3. AmoyDx[®] 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル

AmoyDx[®] 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルは、リアルタイム PCR 法を用いたマルチ遺伝子診断薬であり、肺癌関連 11 遺伝子の主要な領域を標的に、遺伝子異常を検出する。本邦では、2021 年 6 月に *EGFR*、*ALK*、*ROS1* および *BRAF* を標的とする各々の分子標的薬のコンパニオン診断薬として承認された。さらにその後、2021 年 8 月に *MET* exon14 スキッピング陽性肺癌に対するテボチニブのコンパニオン診断薬としても承認された。このキットは、上記 5 つのコンパニオン診断対象ドライバー遺伝子に加え、*RET* を含む 6 遺伝子 (*RET*, *KRAS*, *HER2*, *NTRK1-3*) の解析もできるように設計されている。現在のところ、*RET* 融合遺伝子はコンパニオン診断の対象ではないが、今後適応が追加され、この PCR パネルでセルペルカチニブの治療適応も判定可能になることが期待される。なお、AmoyDx[®] 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルで *RET* 融合遺伝子陽性となり、オンコマイン DxTT で確認をしようとした場合には、重複する遺伝子 (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*) について 1 回分しか算定されず、検査費用が施設持ち出しになるリスクがあることはご承知おきいただきたい。

4.4. その他の方法

これまで *ALK* などの融合遺伝子の診断には FISH 法が簡便で多くの検査室で用いられており、*RET* 融合遺伝子に対しても甲状腺癌などでの結果が報告されている。特に break apart プローブを用いることで、理論的にはほとんどの *RET* 再構成が検出できると考えられるが、実際には多くの乖離が報告され、感度は高いものの特異性がやや低い²⁶。すなわち、break apart FISH では陽性と出ても必ずしも *RET* 融合遺伝子が存在するとは限らない。また、免疫染色も感度・特異度ともに 80% 台と満足な結果を示す検査ともいえない²⁶。したがって、FISH, IHC とともに診療および研究においても *RET* 融合遺伝子の有用な surrogate とは考えにくい。コンパニオン診断テストはいずれも RNA ベースのパネル解析であるが、DNA ベースの F1CDx や NCC オンコパネル、WGS では意義不明の構造異常が検出されることがある点は留意する必要がある²⁶。

A. 初回遺伝子検査としてオンコマインDx Target Test マルチCDxシステムを用いた場合



B. 初回遺伝子検査としてAmoyDx 肺癌マルチ遺伝子PCRパネルを用いた場合

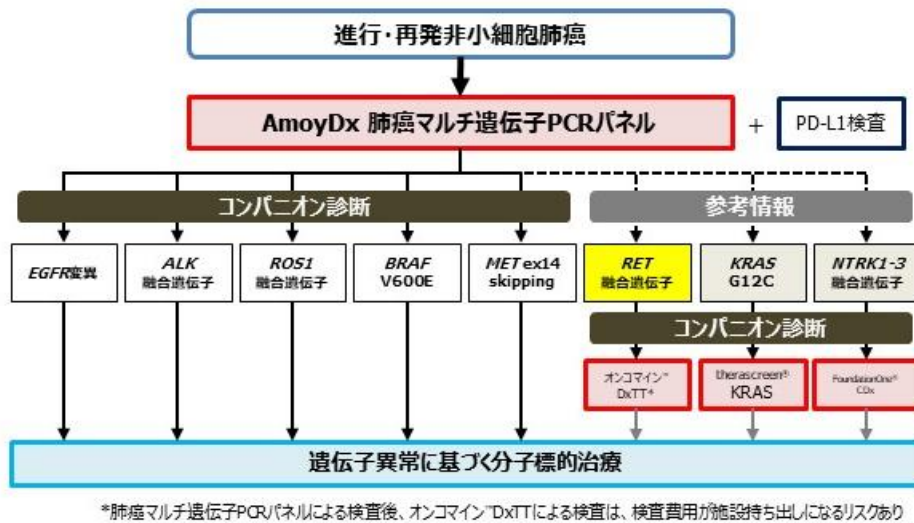


図 4. 進行再発非小細胞肺癌におけるバイオマーカー検査

おわりに

RET 融合遺伝子陽性肺癌に対するセルペルカチニブの治療効果は高く、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン 2021 年版²⁷⁾」において、この分子標的治療はIV期非小細胞肺癌の一次治療において標準治療の1つとして位置づけられている。*RET* 融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の1~2%と希少であるが、有効な治療を適切な患者に提供するため、*RET* 融

合遺伝子が陽性となる可能性を常に意識し、積極的に遺伝子検査を行っていく必要がある。非小細胞肺癌においては、すでに *EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK*、*MET*、*RET*、*KRAS* の 8 つのドライバー遺伝子に対応した分子標的薬が承認されており、今後はさらに数種類のドライバー遺伝子に対する分子標的薬が加わってくることが予想される。様々な希少頻度のドライバー遺伝子をシングル検査でスクリーニングすることは、検体、費用、時間の無駄であり、また、患者のドライバー遺伝子を早期に特定して初回治療から分子標的薬を届けるために、初回治療導入前に、マルチ遺伝子検査を用いて、*RET* 融合遺伝子も含む複数のドライバー遺伝子を同時にかつ迅速に診断し、個別化医療の実践に繋げて欲しい。

引用文献

- 1 Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993 Jun 3;363(6428):458-60.
- 2 Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, et al. Cell. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. 1990 Feb 23;60(4):557-63.
- 3 Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):813-824.
- 4 Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985 Sep;42(2):581-8.
- 5 Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18:378-381
- 6 Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18:375-377
- 7 Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012; 18:382-384.
- 8 Suzuki M, Makinoshima H, Matsumoto S, et al. Identification of a lung adenocarcinoma cell line with CCDC6-RET fusion gene and the effect of RET inhibitors in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 2013; 104:896-903.
- 9 Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4352-4359.
- 10 Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1571-1578.
- 11 Sunami K, Furuta K, Sasada S, et al. Multiplex Diagnosis of Oncogenic Fusion and MET Exon Skipping by Molecular Counting Using Formalin-Fixed Paraffin Embedded Lung Adenocarcinoma Tissues. *J Thorac Oncol*. 2016;11(2):203-

- 12.
- 12 Matsumoto S, Ikeda T, Yoh K, et al. Impact of rapid multigene assays with short turnaround time (TAT) on the development of precision medicine for non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9094)
- 13 Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Mar;15(3):151-167.
- 14 Li AY, McCusker MG, Russo A, et al. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2019 Dec;81:101911.
- 15 Lin C, Wang S, Xie W, et al. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Biol Ther*. 2015; 16: 1019-1028.
- 16 Offin M, Guo R, Wu SL, et al. Immunophenotype and Response to Immunotherapy of RET-Rearranged Lung Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3: PO.18.00386.
- 17 Yoh K, Matsumoto S, Furuya N, et al. Comprehensive assessment of PD-L1 expression, tumor mutational burden and oncogenic driver alterations in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer*. 2021 Sep;159:128-134.
- 18 Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):42-50.
- 19 Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1653-1660.
- 20 Takeuchi S, Yanagitani N, Seto T, et al. Phase 1/2 study of alectinib in RET-rearranged previously-treated non-small cell lung cancer (ALL-RET). *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Jan;10(1):314-325.
- 21 Hida T, Velcheti V, Reckamp K, et al. A phase 2 study of lenvatinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2019

- Dec;138:124-130.
- 22 Horiike A, Takeuchi K, Uenami T, et al. Sorafenib treatment for patients with *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016 Mar;93:43-6.
 - 23 Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):959-969.
 - 24 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会, 日本癌学会. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス (第 2.1 版). 2020 年.
 - 25 日本肺癌学会. 肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き (第 2.0 版). 2021 年.
 - 26 Radonic T, Geurts-Giele WRR, Samsom KG, et al. *RET* Fluorescence In Situ Hybridization Analysis Is a Sensitive but Highly Unspecific Screening Method for *RET* Fusions in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2021 May;16(5):798-806.
 - 27 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2021 年版. 2021 年.