

当科の肺癌診療における再生検の検討

山梨大学医学部 循環器呼吸器内科

猪股紀江、大越広貴、星野佑貴、齊木雅史、曾我美佑介、石原裕、久木山清貴

要旨：オシメルチニブの登場以降、肺癌診療において再生検を行う例が増加している。2016年6月から2018年9月の間に当科で肺非小細胞癌の再生検を行った20例(21件の生検)を後方視的に検討した。検査目的はT790M検出が18件、それ以外が3件であり、いずれも治療方針決定に有用であった。再生検の方法は気管支鏡での原発巣あるいは縦隔リンパ節転移の生検が20件、腎転移のCTガイド下生検が1件であった。気管支鏡では細胞診では陽性であったものの組織が得られず、組織検体のみを対象とするコンパニオン診断薬でT790M検査ができない例があり、細胞診検体を用いた検査体制の構築が望まれた。T790Mの陽性率は初回の遺伝子変異の種類で差はなかったが、TKIの使用期間の長い例に陽性率が高い傾向があった。

キーワード：オシメルチニブ、再生検、T790M、EGFR-TKI

はじめに

第3世代上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)のオシメルチニブは本邦において2016年3月に「EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」の適応で承認された¹⁾。これ以降、肺非小細胞癌の診療で再生検が行われる頻度が増加した。当科の非小細胞肺癌の診療における再生検の現状を検討した。

対象と方法

2016年6月から2018年9月の間に当科において肺非小細胞癌の再生検を行った20例(21件の生検)について後方視的に検討した。暦年別の再生検数は、2016年に4件、2017年に9件、2018年は9月の時点で8件だった。

表1 再生検の目的と方法

目的	方法
T790M検出(18件)	<ul style="list-style-type: none"> ・BFS(17件) 末梢病変(14件) 縦隔リンパ節病変(3件) ・BFS以外 CTガイド下腎生検(1件)
T790M検出以外(3件)	<ul style="list-style-type: none"> ・BFS(3件) 末梢病変(3件)
<ul style="list-style-type: none"> ・ROS1検索(1件) ・driver mutation検索(1件) ・初回組織検体不足例(1件) 	

結果

再生検の目的と方法を表1に示す。全21件のうち、T790M検出目的が18件、それ以外が3件だった。T790M検出目的のうち気管支鏡検査によるものは17件であり、そのうち末梢病変は14件、縦隔リンパ節病変は3件だった。気管支鏡検査以外では腎転移に対し、CTガイド下腎生検が1件行われた。T790M検出目的以外の3件の内訳は、ROS1検索、ドライバー遺伝子変異検索、また初回組織検体不足例がそれぞれ1件ずつで、いずれも気管支鏡検査における末梢病変の生検であった。

表2 細胞診と組織診の比較

		細胞診で悪性所見			計	細胞診未施行	
		あり	なし				
組織診で悪性所見	あり	7	1	8	3	11	
	なし	4	2	6	0	6	
						17	

血漿検査施行	3例	T790M陽性 1例
血漿検査未施行	1例	T790M陰性 2例

前述の適応のオシメルチニブのコンパニオン診断薬として指定されているコパスEGFR変異検出キットv2.0は組織のみを対象検体としている。そこで、T790M検出目的の気管支鏡での再生検において、組織診と細胞診の結果を比較した(表2)。細胞診で悪性所見が得られた11例のうち、組織診では7例で悪性所見が得られたが、4例では悪性所見を得ることができず、コパス2.0による診断を行うことができなかった。

4例のうち3例で血漿検査が行われ、3例中1例がT790M陽性となったが、2例は陰性となった。その陰性2例のうち、1例では元々の遺伝子変異も検出されなかったため、疑陰性である可能性も考えられた。

表3 初回遺伝子変異とT790M陽性率

初回遺伝子変異	N	T790M陽性	陽性率
exon 19del	8	6	0.75
L858R	4	3	0.75
計	12	9	0.75

T790M検出目的に再生検を行った18件のうち組織検体が得られコパスv2.0による検査のできた12件を対象に、初回EGFR遺伝子変異の種類とT790M陽性率を検討した(表3)。12例のうち、9例がT790M陽性となり、陽性率は0.75であった。exon 19delとL858Rとの比較では陽性率に差はなかった。

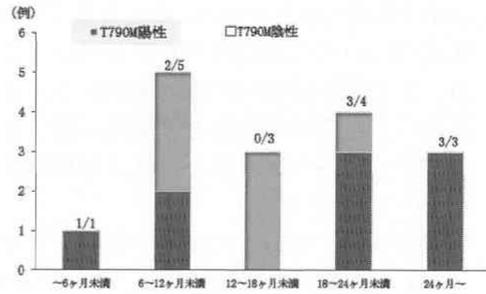


図1 EGFR-TKI使用期間とT790M陽性数

再生検までのEGFR-TKI使用期間とT790M陽性数について図1に示す。内服期間が18ヶ月以上の群で陽性となる場合が多く、概ね長期内服ほどT790M陽性率が高い傾向があった。

考察

当科における肺癌の再生検の現状を検討した。T790MはEGFR-TKI耐性の原因の約40%を占め²⁾、これに対して効果のあるオシメルチニブの使用にはT790Mの証明が必須とされるため、再生検の目的の多くはT790M検出であった。しかし、少数ながらこれ以外の目的で再生検された症例があった。治療経過中にROS1遺伝子変異陽性非小細胞癌が治療対象となったが診断時の組織が入手できず再生検となった例、診断時に採取した組織が分量なくドライバー遺伝子が検索できなかったが、放射線化学療法後の再発に際してドライバー遺伝子の確認が必要となった例、診断時は細胞診のみ陽性でありEGFR検索はされたが、再発に際してPD-L1検索とEGFR以外のドライバー遺伝子変異検索のために再生検された例である。このような例は最近の個別化医療の進展に伴って再生検が行われたものであるが、T790M検出目的の再生検が一般的となり再生検に対する抵抗が弱くなったことも再生検が行われた一因と考えられた。2018年オシメルチニブが1次

治療で使用可能となったため³⁾ 今後 T790M 検出目的の再生検は減少すると思われるが、ここで得られた再生検の経験によりこれからも再発時の治療方針検討の際に再生検するという選択肢を容易に想起できるものと考えられた。

今回の検討では、再生検の方法は CT ガイド下の腎生検の1例を除いたすべての例で気管支鏡下での生検であった。これは対象症例の多くが診断時にステージ4であり、増悪と判断された時期に残存していた原発巣も増大していたためと思量される。事実、腎生検を行った例は手術後再発に対して投与した EGFR-TKI に耐性化した例であり、肺には転移と思われる多発小結節があったが、今回は最も大きかった腎転移から生検を行った。したがって、対象症例に術後再発例が多ければ生検部位は遠隔転移巣となる場合が増え、気管支鏡以外の方法での生検が増えるものと考えられた。

また、今回 T790M の陽性率は 0.75 と既報²⁾ より高かった。検査前の EGFR-TKI の使用期間の長い例に陽性率が高い傾向があったが、我々の症例で著しく投与期間が長かった傾向はないため少数例の検討に起因するものと考えられた。また、既報⁴⁾ と異なり診断時の EGFR 遺伝子変異の種類による T790M 陽性率の差は認められなかった。

前述の適応のオシメルチニブのコンパニオン診断薬であるコバス EGFR 変異検出キット v2.0 は組織のみを対象検体としている。再生検に限らないが、気管支鏡検査では組織が十分得られないことがしばしばあり、事実、今回の再生検例の中には細胞診で癌細胞が得られたものの癌組織が採取できなかったためコバス v2.0 による検査ができなかった例が一定数見られた。このような例には血漿検査が行われたが、血漿検査の感度が十分でなく偽陰性例も

一定数あるものと考えられる。今後数は減ってゆくものの T790M 検出目的の再生検はしばしば行われると考えられるため、細胞診検体を用いた T790M の検出検査のできる体制が望まれた。

結語

T790M 検出目的に限らず、肺癌増悪時の再生検は急激に変化し複雑化している治療選択肢を検討するために有用であると考えられた。

引用文献

- 1) Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
- 2) 津谷あす香、柴田祐美、勝島詩恵、他. EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の re-biopsy の現状と課題. *肺癌* 2016;56:331-336.
- 3) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
- 4) Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, et al. Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: a retrospective study. *Lung Cancer* 2016;101:1-8