

# EGFR血漿検査の有用性



執筆

高濱 隆幸先生

近畿大学奈良病院 腫瘍内科

## はじめに

肺癌の診療において、患者さんごとに適切なバイオマーカーを用いて診断を行い、治療方針を決定することが必須となってきました。バイオマーカーを測定するためには、腫瘍検体を用意することが必要です。しかしながら、肺癌の患者さんの場合、腫瘍組織検体の採取が困難である場合も少なくありません。EGFR検査では、組織検体の代わりに血液検体を用いた「リキッドバイオプシー」が承認され、2020年の診療報酬改定以後、複数回の実施が可能となりました。

本稿では、低侵襲に検体の採取ができるリキッドバイオプシーを用いたバイオマーカー検査、およびオーダーメイド治療の方法について一緒に考えたいと思います。

### 1. 未治療・診断時のバイオマーカー検査

肺癌を疑った場合、確定診断のためには腫瘍検体を採取する必要がありますが、肺内の腫瘍は採取が難しい場合があります。気管支鏡検査や胸腔鏡検査は一般に侵襲的であるため、患者本人の同意がなかなか得られない場合もあります。さらに、採取したものの遺伝子検査に対して十分な腫瘍細胞を含む検体が得られない場合もあります。

また、肺癌患者の約80%は症状を訴えて初めて病院に来るといった報告もあり<sup>1)</sup>、治療開始を急ぐ症例を経験されていることと思います。しかし、腫瘍検体を採取してから組織学的診断を経てバイオマーカー測定を終

えるまでには、9営業日程度を要すとのデータがあり、およそ2週間はかかる計算になります<sup>2)</sup>。

EGFR遺伝子の変異検出においては、組織検体からの検出に加えて、2017年にENSURE study<sup>3)</sup>に付随するバイオマーカー研究の結果から、腫瘍由来の血漿中遊離DNAを用いた検査（リキッドバイオプシー検査）が承認されており、一次治療におけるEGFRチロシキナーゼ阻害剤の薬効の判断に使用することができます。血漿検体におけるEGFR遺伝子変異検査は、患者1人につき、初回診断時には1回算定出来ることになっています。

リキッドバイオプシーによるEGFR遺伝子変異検査であれば、検査センターに外注の場合であっても、採血から3～6営業日で結果が返却されます（図1）。

以上の情報より、初回治療前に血漿検査が優先され

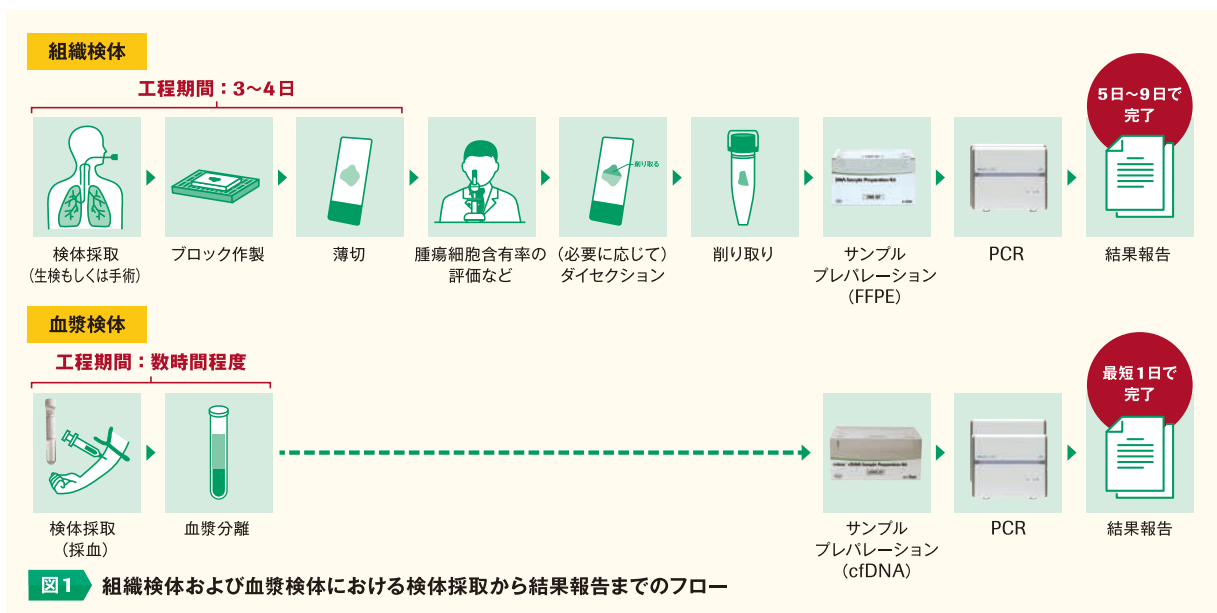
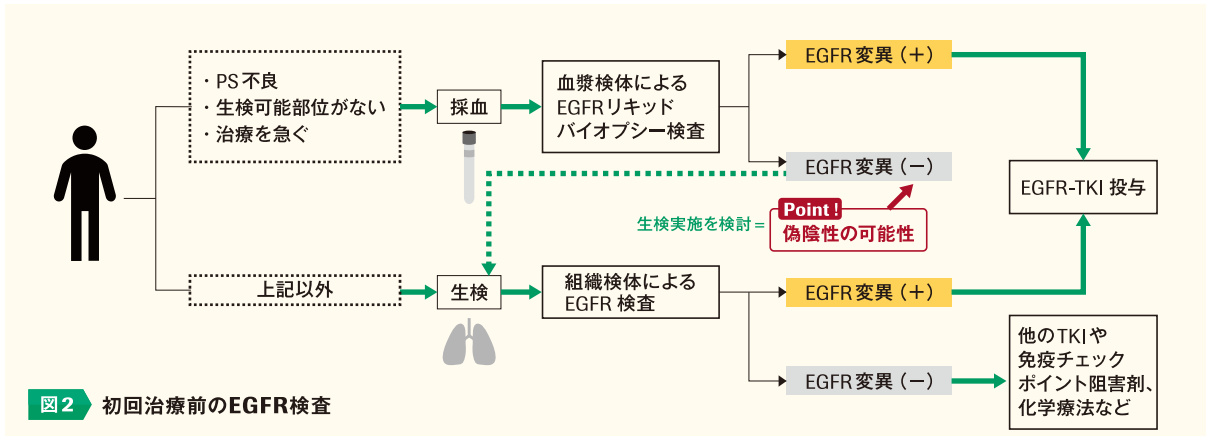


図1 組織検体および血漿検体における検体採取から結果報告までのフロー



る患者像を考えてみます。初診時に、検体が何らかの理由で採取出来ない場合、組織検査を待たず治療開始をととても急いでいる場合には、初診時からリキッドバイオプシーを行い、EGFR 遺伝子変異検査を実施することが可能です。リキッドバイオプシーは、採取が簡便であることから患者さんから実施の同意を得やすいこと、検査の負担やコストの節約が出来る可能性があること、組織検査や検体の固定・切り出し作業等の手順がスキップ出来るためにTAT (Turn Around Time) が短く、治療開始を非常に急ぐ症例などでは積極的に検討すべき検査の一つであると考えます。

もちろん、陰性の結果を受け取った場合、「偽陰性」の可能性を考えて、再度組織検体が採取出来ないか検討することも必要です (図2)。

私自身の経験では、合併症が多い高齢の患者さんで、気管支鏡検査の負担さえも心配されるような症例では、症状緩和に専念する前に一度血漿 EGFR 遺伝子変異検査を試みています。その他に、癌性リンパ管症の進行や有症状脳転移等でPS不良から組織検査までの時間が待てないような症例では、支持療法を行いつつ血漿検査を検討しています。

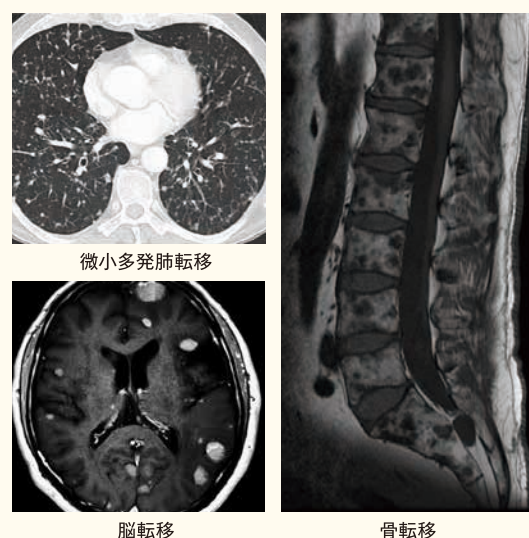
CAP/IASLC/AMPのガイドライン<sup>4</sup>、NCCNガイドライン<sup>5</sup>、肺癌学会のEGFR 遺伝子変異検査の手引き<sup>6</sup>にも、組織検体が何らかの理由で採取出来ない場合に、初回からEGFR 遺伝子変異検査を目的としたリキッドバイオプシー検査を行うことが推奨されています。

最近では、初回診断時にNGSを用いた遺伝子パネル検査を試みることも増えています。一方で、検体量不足などでNGS解析が出来ず、手元にも十分な組織検体が無い場合、再生検をするのは患者への侵襲も大きく、時間的にもさらにロスが生じます。このような場

合にもリキッドバイオプシーを検討しても良いのではないのでしょうか。

## 2.第一・第二世代EGFR-TKI治療に対する耐性獲得後のバイオマーカー検査

既に何らかの検査によってEGFR 遺伝子変異が判明した患者さんの多くはEGFR-TKI (チロシンキナーゼ阻害薬) を用いた治療を受けられます。その後、ほとんどの患者さんでは治療の効果が減弱し、「耐性を獲得」することとなります。耐性獲得の約半数を占めるのがEGFR 遺伝子T790M 変異です。耐性獲得時の耐性因子を確認するためには、組織を再生検してT790M 検査を実施することが標準です。しかし、治療の影響によって病変の線維化が起こり十分な組織採取が出来ない場合や、脳や骨等のアプローチが難しい病変しか無いなど、検体採取が困難な症例が存在します (図3)。



**図3 生検困難部位の例**  
(近畿大学奈良病院における非小細胞肺癌症例より)

血漿検体におけるEGFR遺伝子変異検査は、二次治療における第三世代EGFR-TKI（オシメルチニブ）の薬効を判断するための、EGFR T790M変異検査としての承認も得ています。これまで、リキッドバイオプシーの結果とオシメルチニブの薬効を直接検証した前向き研究は限られていましたが、西日本がん研究機構（WJOG）では医師主導治験を実施し、血漿検体からEGFR遺伝子T790M変異が確認された患者さんにお

いてもオシメルチニブの治療効果が得られることを確認しました<sup>7</sup>（図4）。本試験の結果は、微量の血中循環遊離腫瘍DNA（ctDNA）の結果を参考にして、治療方針を決定する積極的な根拠になると考えています。

さて、2020年の診療報酬改定において、EGFR遺伝子T790M変異検査を目的としたリキッドバイオプシーは、患者1人につき2回まで算定出来ることになりました。EGFR遺伝子T790M変異に関する過去の報告では、組織検査と血漿検査の結果が一致しない例があること、経時的に陰性→陽性へと結果が変わる例があることが知られています<sup>8</sup>。

リキッドバイオプシーでの複数回検査が可能となったことで、EGFR遺伝子T790M変異を検索する機会が増えたことは、患者さんや主治医にとってとてもメリットが大きいことです。本来、リキッドバイオプシーの特徴は、低侵襲で繰り返し採取が可能なこと。第一・第二世代EGFR-TKIを使用中の患者さんに対して、EGFR遺伝子T790M変異を繰り返し確認することで、オシメルチニブの効果が期待出来る<sup>9,10</sup>患者さんに機会を逃すことなく、治療を届けることが必要と考えています（図5）。

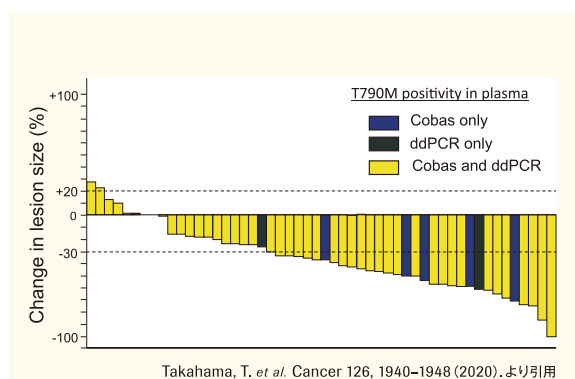


図4 血漿検体からEGFR遺伝子T790M変異が確認された患者におけるオシメルチニブの治療効果

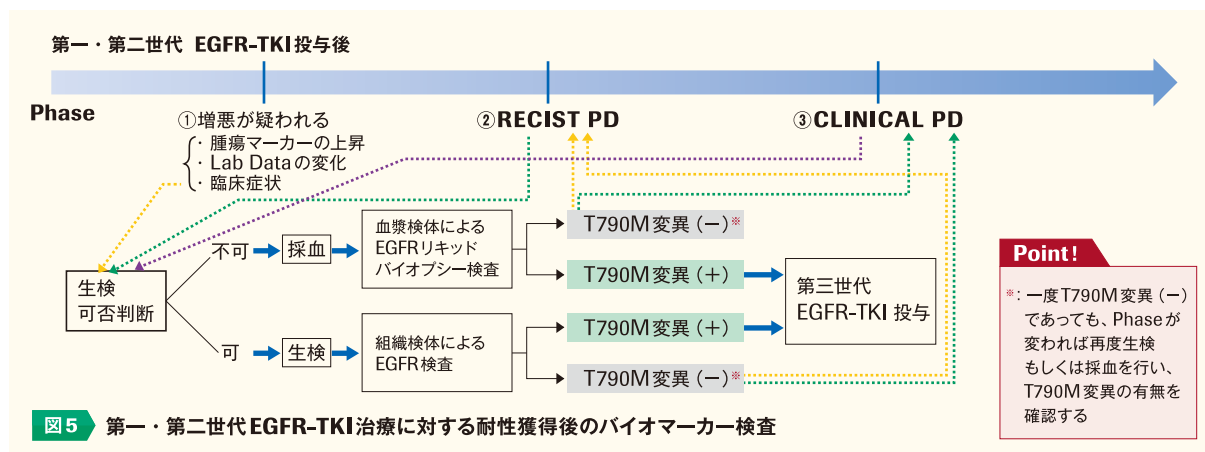


図5 第一・第二世代EGFR-TKI治療に対する耐性獲得後のバイオマーカー検査

## 文献

- Hanger, S., Haria, C., Li, D. & Mogal, R. The Burden of Asymptomatic Lung Cancer. *Eur. Respir. J.* **54**, PA3038 (2019).
- DiStasio, M. *et al.* Molecular Testing Turnaround Time for Non-Small Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice Confirms Feasibility of CAP/IASLC/AMP Guideline Recommendations: A Single-center Analysis. *Clin. Lung Cancer* **18**, e349–e356 (2017).
- Wu, Y.-L. *et al.* First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann. Oncol.* **26**, 1883–1889 (2015).
- CAP/IASLC/AMP Molecular Testing Guideline : IASLC
- NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer : NCCN
- 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き 第4.3版 : 日本肺癌学会
- Takahama, T. *et al.* Plasma screening for the T790M mutation of EGFR and phase 2 study of osimertinib efficacy in plasma T790M-positive non-small cell lung cancer: West Japan Oncology Group 8815L/LPS study. *Cancer* **126**, 1940–1948 (2020).
- Hata, A. *et al.* Spatiotemporal T790M Heterogeneity in Individual Patients with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer after Acquired Resistance to EGFR-TKI. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 1553–1559 (2015).
- Mok, T. S. *et al.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* **376**, 629–640 (2016).
- Oxnard, G. R. *et al.* Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **34**, 3375–3382 (2016).