（肺癌．2021;61:100-108）
© 2021 The Japan Lung Cancer Society

ORIGINAL ARTICLE

肺癌再発に対する再生検の現状：千葉県における多施設共同前向き観察研究 肺癌診断コンソーシアムの試み

伊藤祐輝[1]・佐田諭己[1]・中島崇裕[1]・芦沼宏典[2]・新行内雅斗[2]・
齊藤陽久[3]・石綿　司[4]・寺田二郎[4]・岩澤俊一郎[5]・大槻　歩[6]・
三沢昌史[6]・山口　学[7]・小中千守[7]・藤原大樹[8]・飯田智彦[8]・
黒田文伸[9]・吉野一郎[1]

A Real-world Survey on Re-biopsies in Patients with Lung Cancer in Chiba Prefecture

Yuki Ito[1]; Yuki Sata[1]; Takahiro Nakajima[1]; Hironori Ashinuma[2]; Masato Shingyoji[2]; Haruhisa Saito[3]; Tsukasa Ishiwata[4]; Jiro Terada[4]; Shunichiro Iwasawa[5]; Ayumu Otsuki[6]; Masafumi Misawa[6]; Gaku Yamaguchi[7]; Chimori Konaka[7]; Taiki Fujiwara[8]; Tomohiko Iida[8]; Fuminobu Kuroda[9]; Ichiro Yoshino[1]

[1]Department of General Thoracic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan; [2]Division of Respirology, Chiba Cancer Center, Japan; [3]Department of Respiratory Medicine, Asahi General Hospital, Japan; [4]Department of Respirology, [5]Department of Advancing Research on Treatment Strategies for Respiratory Disease, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan; [6]Department of Pulmonology, Kameda Medical Center, Japan; [7]Department of Thoracic Surgery, International University of Health and Welfare Ichikawa Hospital, Japan; [8]Department of Thoracic Surgery, Kimitsu Chuo Hospital, Japan; [9]Department of Respiratory Medicine, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Japan.

ABSTRACT —— ***Background.*** To clarify the current status of re-biopsies for lung cancer in daily clinical practice, we conducted a multicenter prospective observational registry study in Chiba prefecture. ***Method.*** Between September 2017 and March 2019, we prospectively enrolled 73 patients who underwent a re-biopsy as a second biopsy during treatment for primary lung cancer at 7 registered centers in Chiba Prefecture and analyzed the clinicopathological characteristics of the patients. ***Results.*** The biopsy sites were 39 lungs, 21 regional lymph nodes, 4 bones, 3 pleural effusion samples, 3 livers, and 1 each of the brain, skin, and axillary lymph node. The biopsy modalities were 55 bronchoscopies, 12 percutaneous needle biopsies, 4 surgical biopsies and 2 computed tomography-guided biopsies. A pathological diagnosis was possible in 87.6% (64/73 biopsies). Driver gene mutation re-assessment was successfully performed in 98.2% (55/56 biopsies, only for adenocarcinoma). Among the molecular target therapy-resistant cases, T790M was detected in 47.7% (21/44 biopsies), and histological transformation was observed in 8.6% (5/58 cases). The Tumor Proportion Score (TPS) was assessed for 32 patients, and the TPS was 0% in 37.5%, 1-49% in 34.4%, and ≥50% in 28.1%. ***Conclusion.*** This consortium, which was formed through the cooperation of multiple departments at multiple centers, revealed the current status of re-biopsies for lung cancer in Chiba Prefecture. We believe that re-biopsies will continue to play an important role in determining treatment policies for lung cancer.

(*JJLC.* 2021;61:100-108)

KEY WORDS —— Lung cancer, Re-biopsy, Driver gene mutation, Resistance, Immunotherapy

Corresponding author: Takahiro Nakajima.
Received July 17, 2020; accepted December 1, 2020.

[1]千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学；[2]千葉県がんセンター呼吸器内科；[3]地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院呼吸器内科；千葉大学大学院医学研究院 [4]呼吸器内科学, [5]呼吸器疾患治療開発戦略共同研究講座；[6]亀田総合病院呼吸器内科；[7]国際医療福祉大学市川病院呼吸器外科；[8]国保直営総合病院君津中央病院呼吸器外科；[9]千葉県済生会習志野病院呼吸器内科.
論文責任者：中島崇裕.
受付日：2020 年 7 月 17 日，採択日：2020 年 12 月 1 日.

要旨 —— 目的. 実臨床における再生検の現状を明らかにするため，千葉県で多施設共同前向き観察研究を行った．**研究計画.** 2017 年 9 月から 2019 年 3 月までに千葉県内 7 施設で前向き登録を行い，原発性肺癌に対して再生検を施行した 73 例の臨床病理学的特徴を分析した．**結果.** 生検対象は肺 39 例，所属リンパ節 21 例，胸水 3 例，肝臓 3 例，骨 4 例，脳 1 例，皮膚 1 例，腋窩リンパ節 1 例であった．生検法は気管支鏡 55 例，CT ガイド下生検 2 例，外科生検 4 例，経皮的針生検 12 例であった．病理診断は 87.6% で可能であり，腺癌の遺伝子変異診断は 98.2% で可能であった．分子標的薬耐性化例では T790M が 47.7% に検出されたほか，組織型の転換を 8.6% に認めた．PD-L1 免疫染色（22C3）における Tumor Proportion Score（TPS）は 32 生検で検討され，0% が 37.5%，1～49% が 34.4%，50% 以上が 28.1% であった．**結論.** 多施設複数診療科の協力によるコンソーシアムにより，千葉県における肺癌再生検の現状が明らかになった．今後も再生検は肺癌の治療方針決定において重要な役割を担っていくと考える．

索引用語 —— 肺癌，再生検，ドライバー遺伝子変異，耐性化，免疫療法

はじめに

近年の肺癌薬物治療の進歩はめざましく，殺細胞性抗癌剤を中心とした薬物療法に加えて，ドライバー遺伝子を対象とした分子標的治療や免疫チェックポイント阻害薬による癌免疫療法が実臨床に用いられるようになり，治療成績は確実に向上している．その一方で，分子標的治療においては各種の耐性獲得機構が報告されており，耐性獲得後の治療選択には再生検によって組織型や耐性遺伝子の有無を確認することが重要である．また免疫チェックポイント阻害薬の投与に際しては，癌細胞における Programmed Death-Ligand 1（PD-L1）の発現により投与法や投与対象が異なる場合があり，[1] 治療効果予測にも用いられている．プレシジョン医療の観点からも，原発性肺癌の再発・再燃時には個々の肺癌のもつ分子腫瘍学的特性を考慮した治療選択が求められる時代となり，がんゲノム医療の時代の新たなニーズとして再生検が必要とされる機会も増加している．

しかし，治療経過中の再生検に際しては治療による組織学的な修飾が加わるため，Viable な腫瘍細胞の採取が困難であることや，生検検体中の腫瘍細胞数が遺伝子検索に不十分であったなどの理由から，再生検において遺伝子解析が可能であったのは 66% 程度であったとする報告もある．[2] このほか再発・転移においては胸腔外病変が唯一の病巣である場合もあり，呼吸器領域専門の医師にとっては解剖学的に生検が難しいと考えられる場合も少なくない．生検診断のスペシャリストと診断設備をすべての領域についてすべての医療機関が確保することは困難であり，我々は再生検に対する取り組みとして，転移巣に応じた施設内の診療部門間連携，さらには県内施設間連携が重要であると考え，連携を強化する取り組みを計画し千葉県内の肺癌診療を行う施設に参加を呼びかけた．また，この取り組みでは，Epidermal Growth Factor Receptor（EGFR）変異陽性肺癌の耐性化遺伝子変異の検出や組織型転換といった治療抵抗性を確認することを含めた診断を行う目的で実施される再生検の現状を集計・解析することも目的とした．各参加施設での再生検における診断方法，病理診断，ドライバー遺伝子診断情報についての前向きの症例登録を行う，“多施設共同前向き観察研究　肺癌診断コンソーシアム”として臨床研究を実施した．

対象と方法

本研究は，再生検症例の診断方法，病理診断，ドライバー遺伝子検査結果を前向きにデータベース登録し，多施設での実臨床における再生検に関する臨床情報の収集および解析を行った，多施設共同前向き観察研究である．参加施設は千葉県内 7 施設（千葉大学医学部附属病院，千葉県がんセンター，国保旭中央病院，亀田総合病院，国際医療福祉大学市川病院，国保君津中央病院，済生会習志野病院）の 9 診療科であった．対象は，肺癌に対する治療経過中に臨床的に再発が疑われ再生検を施行した原発性肺癌症例とした．被験者登録は生検施行前にインフォームドコンセントの形で同意取得を行い，20 歳未満の症例および各施設担当医師が被験者として不適当と判断した症例については除外とした．また，今回の検討に際しては，参加施設の参加するミーティングにおいて定期的な勉強会を開催し，生検部位や生検方法などの均てん化を行った．病診連携については，ホームページを開設し（http://www.m.chiba-u.jp/class/chiba-rebiopsy/index.html），参加施設および再生検可能部位，各施設の担当診療科および連絡先担当者を明記した．再生検に関する病診連携については，まず希望する施設，診療科の担当者に連絡を取ることとし，担当者より再生検を実際に行う診療科に連絡することとした．

2017 年 9 月から 2019 年 3 月までに登録された 73 症

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	N = 73	Percent (%)
Mean age (range), years	68.5 (36-89)	-
Histology		
Adenocarcinoma (Ad)	67	91.7
Squamous cell carcinoma (Sq)	4	5.4
Small cell carcinoma (SCLC)	1	1.3
NA	1	1.3
Mean Brinkman Index (range), pack-year	372.2 (0-1760)	-
Performance Status		
0	30	41.0
1	38	52.0
2	3	4.1
3	2	2.7
Comorbidity		
Asthma	0 (NA 1)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (NA 1)	9.5
Diabetes	13	17.8
Lesion sites (foci considered possible for biopsy)		
1	16	21.9
2	9	12.3
3	9	12.3
4 or more	19	26.0
NA	20	27.3

NA: Not Available (not checked in each check box).

例について，case report form（CRF）を用いて臨床病理学的情報を収集した．CRF にて取得した情報は以下のとおりである．患者背景（性別，身長体重，年齢，ECOG Performance Status（PS），喫煙歴，併存症），生理検査（呼吸機能），画像検査（病変個数，病変部位），治療経過（手術歴，術式，抗癌剤治療歴，放射線療法歴，癌免疫療法歴），病理診断（病理診断日，細胞診結果，組織診結果），再生検情報（再生検方法，術者情報，再生検部位，再生検検体評価，合併症），遺伝子変異（遺伝子診断確定日，EGFR 遺伝子変異，ALK 融合遺伝子，ROS1 融合遺伝子，BRAF 遺伝子変異），免疫染色結果（PD-L1 発現率：Tumor Proportion Score（TPS））．遺伝子変異検索については各施設共通してパネル検査は使用しておらず，PD-L1 の発現率については，PD-L1 IHC（Immunohistochemistry）22C3 pharmDx「ダコ」（アジレント・テクノロジー，東京，日本）による免疫組織化学染色法により計測された．すべての情報は各施設において匿名化された上で千葉大学をデータセンターとして収集することとし，参加施設で共有できるデータベースを構築した．また，データ解析は千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学教室にて行った．なお本研究は，千葉大学大学院医学研究院の倫理審査において承認されており，前向き臨床試験として UMIN-CTR に登録し，実施した（研究課題名「原発性肺癌における再生検症例データベースの構築」千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会承認 No. 2545，UMIN-CTR 登録 No. 000027865）．

結　果

登録された 73 症例について，再生検時の臨床的背景を Table 1 に示した．対象症例の平均年齢は 68.5 歳であり，PS は 93.0% が 0～1 であった．また，初回診断時の組織型については腺癌が 91.7% と大部分を占めていた．

再生検部位と生検方法および生検検体からの病理診断の可否についての検討

各症例での再生検部位と生検方法，生検検体からの病理診断の可否について Figure 1 に示した．呼吸器領域で生検可能な症例（肺病変，胸腔内リンパ節病変，胸水，体表から到達可能な胸郭病変）は 63 例（86.3%）であったが，10 例（13.6%）については，他の診療科への生検依頼を必要とする部位であった．また，生検方法の内訳は気管支鏡 55 例（75.3%），肺実質病変・胸郭病変に対する CT ガイド下生検 2 例（2.7%），外科的生検 4 例（5.4%），経皮的針生検 12 例（16.4%）であり，気管支鏡によるアプローチが最も多かった．合併症については，骨生検において生検針が骨内に残存した 1 例を認めたが，その他に特筆すべき合併症は生じなかった．

生検検体からの病理診断の可否について，各生検方法

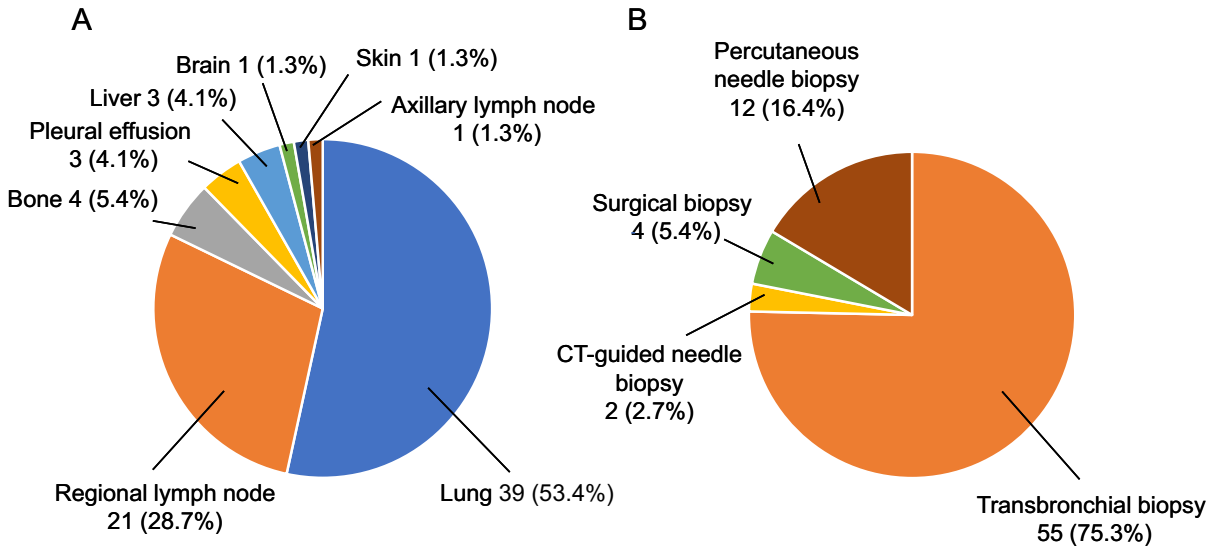

Figure 1. Sampling sites and methods. **(A)** Sampling sites in each re-biopsy case. **(B)** Sampling methods in each re-biopsy case.

Table 2. Sampling Methods and Diagnostic Rate of Each Method

Sampling method	Samples	Diagnosed samples (%)
Peripheral lung biopsy (TBB/TBAC)	29	25 (86.2%)
Mediastinal node biopsy (EBUS-TBNA)	26	23 (88.4%)
CT-guided needle biopsy	2	2 (100%)
Surgical biopsy	4	3 (75.0%)
Percutaneous needle biopsy	12	11 (91.7%)
Total	73	64 (87.6%)

Table 3. Number of Samples and Detection Rate of Each Driver Gene Mutation

Driver mutations	Samples	Detection rate (%)	
EGFR	44	41 (93.1%)	
		Exon19 del	10 (24.3%)
		Exon21 L858R	10 (24.3%)
		Exon19 del ＋Exon20 T790M	13 (31.7%)
		Exon21 L858R ＋Exon20 T790M	8 (19.5%)
ALK	6	2 (33.3%)	
ROS1	10	0 (0%)	

とその診断率を Table 2 に示した．全体では 73 例のうち 64 例（87.6%）で組織型診断が可能であった．診断率については，末梢肺生検（Transbronchial biopsy：TBB, Transbronchial aspiration cytology：TBAC）では 29 例のうち 25 例（86.2%），縦隔リンパ節生検（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA）では 26 例のうち 23 例（88.4%）の診断率であり，高い診断率が得られていた．

肺腺癌ドライバー遺伝子変異検索と耐性変異についての検討

再生検検体での肺腺癌ドライバー遺伝子変異検索の結果を Table 3 に示した．腺癌の遺伝子変異診断は，検査依頼を行った 56 検査のうち 55 例（98.2%）で十分な検体量が得られ診断が可能であった．EGFR 遺伝子変異検索は 44 例で行われており，うち 41 例（93.1%）で EGFR 遺伝子変異を検出した．Exon20 T790M は 44 例のうち 21 例（47.7%）で検出された．また，EGFR 遺伝子変異を検索した 44 例のうち 1 例において，初回診断時に確認されていた Exon18 G719X が再生検時に検出されないという事象を認めた．ALK 融合遺伝子検索は 6 例で行われており，2 例（33.3%）で検出を認めた．ROS1 融合遺伝子検索は 10 例で施行されたが，検出は認めなかった．BRAF 遺伝子変異検索は施行されていなかった．

耐性化の原因を検討した肺腺癌 58 例における再生検結果を Figure 2 に示した．耐性化の原因は 26 例（44.8%）で判明し，原因の内訳は Exon20 T790M 陽性 21 例（36.2%），扁平上皮癌転化 3 例（5.1%），腺扁平上皮癌転化 1 例（1.7%），小細胞癌転化 1 例（1.7%）という結果であった．組織型転換を認めた 5 例についての遺伝子変異，生検対象病変数，生検箇所をまとめたものを Table 4 に

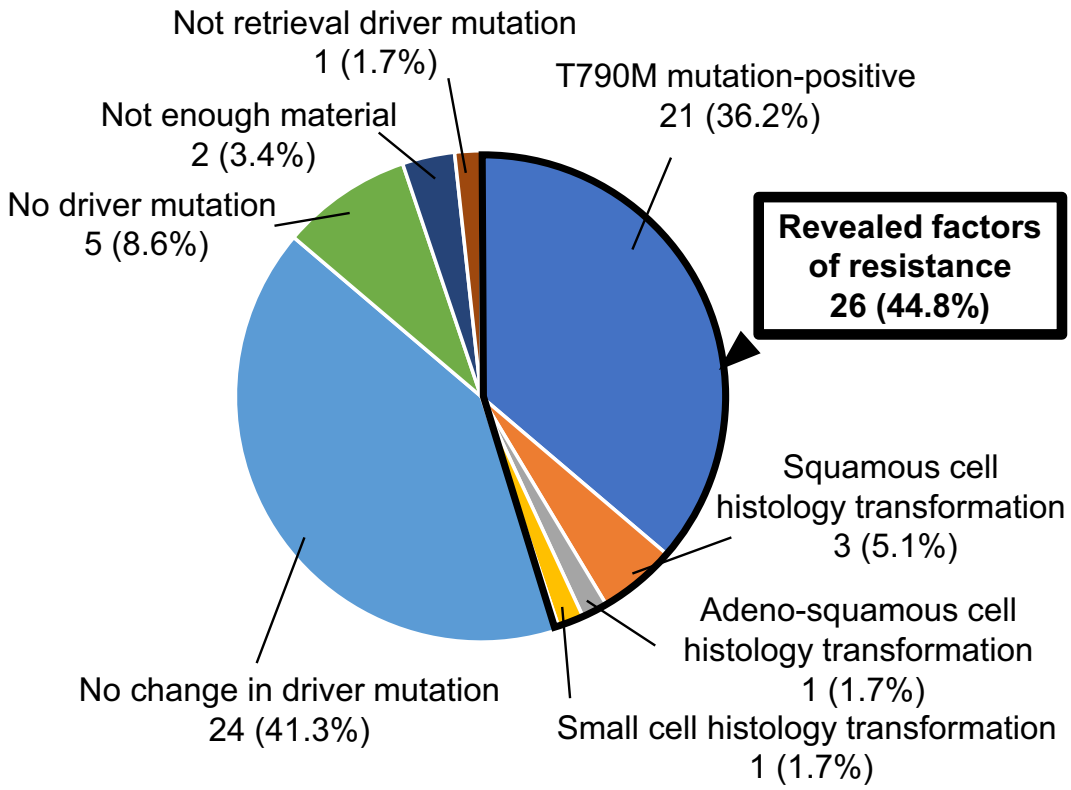

Figure 2. Search for resistance factors in lung adenocarcinoma.

Table 4. Clinical Information on Five Cases of Recurrence with Transformation

Cases	1st diagnosis	Re-biopsy diagnosis	Driver mutation (1st)	Driver mutation (re-biopsy)	Number of re-biopsy lesion site	Re-biopsy site
①	Ad	Sq	Exon21 L858R	Exon21 L858R	1	Skin
②	Ad	Sq	No mutation	No mutation	1	Bone (left acetabular cartridge)
③	Ad	Sq	No mutation	No mutation	1	Thoracic lymph node
④	Ad	SCLC	Exon19 deletion	Exon19 deletion	3	Liver
⑤	Ad	AdSq	Exon19 deletion	Exon19 deletion	2	Bone (lumbar vertebra)

示した．これら 5 例については，5 例中 3 例で組織型転換前後での遺伝子変異の継承が認められたこと，およびすべての症例で他の原発巣を認めず，いずれも胸腔内リンパ節ないしは遠隔転移巣からの生検であること，腺扁平上皮癌への組織型転換症例については初回生検部位が手術検体組織診断で腺癌の診断であったことから，第 2 癌ではなく組織型転換を伴う再発病変であると判断した．

免疫チェックポイント蛋白発現についての検討

再生検検体において病理診断が可能であった 64 例のうち 32 例（50.0%）で PD-L1 の発現率（TPS）の検討が行われていた．TPS についての結果を Figure 3 に示した．また，32 例のうち初回診断時にも TPS の計測を行っていた 7 例について，その変化を Table 5 に示した．

TPS が検討された 32 例について，再生検以前の放射線療法導入の有無と TPS の相関について検討し，その結果を Table 6 に示した．放射線療法は 12 例（37.5%）に導入されており，TPS の内訳は陰性が 5 例（41.6%），低発現が 1 例（8.3%），高発現が 6 例（50.0%）であった．放射線療法が導入されていない症例は 20 例（62.5%）であり，TPS の内訳は陰性が 7 例（35.0%），低発現が 10 例（50.0%），高発現が 3 例（15.0%）であった．再生検前の

放射線療法導入の有無と TPS との関連について検討したところ，放射線療法が導入された群で有意に TPS が高発現であった（$p<0.05$）．

考　察

本研究では，千葉県内の肺癌診療を行う 7 施設 9 診療科において肺癌再生検症例を前向きに登録し，千葉県内における実臨床での再生検の現状についてデータ集積および解析を行った．

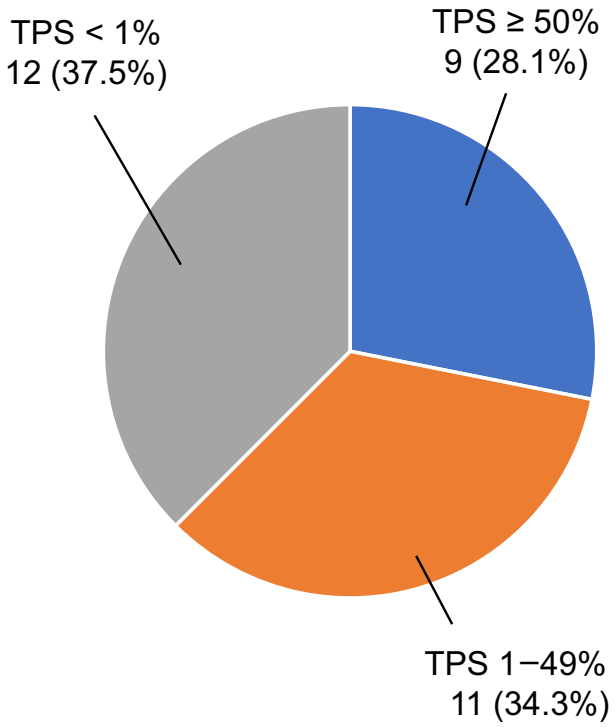

Figure 3.　The PD-L1 expression rate.

今回の検討では登録した 73 例のうち 10 例（13.6%）において，呼吸器外科・内科の診療範囲以外の領域に肺癌再発・転移を認めており，再生検に際してそれぞれの専門診療科に依頼して生検を施行していた．肺癌治療後の再発部位について詳細に記した報告はないが，Zhang らによる 2017 例を対象とした肺癌完全切除後再発の調査においても，腹部 44 例（6.9%），頚部 50 例（7.8%），脳 134 例（20.9%），骨 146 例（22.8%）と呼吸器以外の領域に再発・転移を認めることは多く，[3] 再生検を施行する際に，呼吸器以外の領域の専門診療科とも連携することが必要であると考えられる．

生検手技に関しては，超音波内視鏡下生検（endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration：EUS-FNA）や CT ガイド下生検では，専門医の経験や技術習熟度，施設の医療設備によって生検可能な部位や病変の大きさが異なることがあり，この点に関しても再生検技術の均てん化のためには地域での医療施設連携が重要であると考えられ，多施設共同前向き観察研究である肺癌診断コンソーシアムを通し，各施設で可能な検査の共有ができたことは，本研究のデータとして示せるものではないが，今後の千葉県における医療施設の連携において非常に有意義であった．

また，再生検に関する病診連携に際しては，まず希望する施設，診療科の担当者に連絡を取ることとし，担当者より再生検を実際に行う診療科に連絡することとしており，これにより，たとえば転移性骨腫瘍に対する再生検では，整形外科への取り次ぎおよび病理診断科への連絡を担当者が行うため，必要な生検検体量や生検後の検体の処理（特に脱灰処理での注意点）においても有用であったと考える．

今回の我々の検討では，全体の診断率は 87.6% であった．Nosaki らが 2016 年に報告した我が国における大規

Table 5.　Clinical Information on Seven Cases in Which the Expression of PD-L1 Differed Between the Initial Diagnosis and Relapse

Cases	1st diagnosis	Driver mutation	1st TPS (%)	Therapy	Re-biopsy site	2nd diagnosis	2nd TPS (%)
①	Ad	Exon19 del	50	Gefitinib → CDDP+TS-1	#2R	Ad	50
②	Ad	Exon19 del	0	Afatinib → CDDP + PTX	Left lower lung	Ad	0
③	Ad	No mutation	20	CDDP + TS-1 + RT	#4R	Ad	90
④	Ad	Exon18 G719X	0	Afatinib	Left lower lung	Ad	0
⑤	Ad	Exon21 L858R	10	Afatinib → Osimertinib	#4R	Ad	90
⑥	Ad	Exon21 L858R	0	CDDP + VNR + RT	Left ilium	Ad	0
⑦	Sq	-	0	CDDP + TS-1	#11L	SCLC	0

CDDP: Cisplatin, PTX: Paclitaxel, VNR: Vinorelbine, RT: Radiation therapy.

Table 6. Correlation of TPS with or Without Radiation Therapy Before the Re-biopsy

Radiation therapy	Samples			
Yes	12	TPS		
		50-100%	6 (50.0%)	p<0.05 (chi-square test)
		1-49%	1 (8.3%)	
		0%	5 (41.6%)	
No	20	TPS		
		50-100%	3 (15.0%)	
		1-49%	10 (50.0%)	
		0%	7 (35.0%)	

模な多施設共同後ろ向き研究によると，再生検の診断率は79.5%であり，[4] その他の国内外における報告においても75～95%と報告されている．[2,5-8] 本検討では過去の報告と比べても遜色なく，高い診断率が得られている．高い診断率が得られた要因としては，再発・転移を疑う病変に対し，多診療科によるTumor Boardで十分に検討することで最適な生検法を目指していることや，過去に報告しているように参加各施設において精度の高い迅速細胞診（rapid on site evaluation：ROSE）を併用するといった診断に対する工夫がなされている施設が多かったことなどが考えられる．[9,10]

EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後の耐性に対しては，その耐性化遺伝子変異であるT790M変異の検出が問題となる．本検討では，再生検においてEGFR遺伝子変異を検索した44例のうち21例（47.7%）でT790M変異が検出された．過去の文献によると，OxnardらはEGFR-TKIに耐性を示し，再生検を施行したもののうちおよそ60%にてT790M変異陽性であったと報告しており，[11] Ichiharaらは，45%程度がT790M変異陽性であったと報告している．[12] 報告によりその頻度には差はあるものの，今回の検討ではその範囲と同等の検出率であった．また，肺腺癌の耐性化の機序として組織型の転換が重要である．本検討では，扁平上皮癌転化が3例（5.1%），腺扁平上皮癌転化，小細胞癌転化が各々1例（1.7%）という結果であった．IzumiらはEGFR変異陽性肺腺癌の扁平上皮癌転化は過去に10例程度の症例報告しかないと報告しているが，[13] 本検討では3例の扁平上皮癌転化を認めており，実際はさらなる症例数が存在する可能性が示唆される．腺扁平上皮癌転化の症例報告は調べ得る限り認められず，非常に稀な事象と考えられた．小細胞癌転化については，過去の文献では2～10%程度に認められるという報告があり，[14,15] 本検討はその範囲に近いものであった．当施設ではEGFR遺伝子以外にもALK融合遺伝子を有する肺腺癌症例が扁平上皮癌に形質転化したと考えられる症例も経験しており，[16] ドライバー遺伝子の変化を捉えるという目的だけでなく，組織学的な変化が起こっていないかを確認することは，その後の適切な治療方針決定のためにも重要であると考える．また，再生検時には再発と第2癌との鑑別も問題となるが，基本的に両者の鑑別は再生検時に得られた検体では困難であることが多い．今回検討した73例における第2癌の可能性については，各症例を詳細に検討したが，先述した肺腺癌の1例において，初回に認めていたExon18 G719XがAfatinibによる治療後の再生検検体において消失しており，第2癌を疑う必要があると考えられた．

原発性肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の投与においては，併用薬や治療のシークエンスによってはPD-L1の発現により推奨される化学療法レジメンが異なる可能性があり，TPSの計測は治療方針決定において重要な評価項目である．Evansらの10005例の原発性肺癌のTPSを調査した報告によると，TPS <1%は44.4%，TPS 1～49%は25.0%，TPS >50%は30.6%に認められたとされる．[17] 本検討における割合も概ね過去の報告に合致する結果であったと言える．今回の検討では，放射線治療後の症例群におけるTPSが放射線治療を受けていない症例群と比較して有意に高いことが示された．Shaverdianらの報告などにあるように，[18] 放射線療法歴のある症例群では免疫チェックポイント阻害薬の効果が良好であったという知見もある．また，今回の検討では，初回診断が行われた病巣が照射野に必ずしも含まれていたわけではないため，照射前後でのPD-L1発現率の変化を直接比較検討したものではないが，放射線療法が腫瘍組織内の免疫環境になんらかの変化を与えている可能性が示唆された．免疫チェックポイント阻害薬の効果予測バイオマーカーについては依然として議論がなされている．PD-L1発現率は免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断する際にも使用されるマーカーである一方で，様々な治療による影響も含め，経時的な変化を示すことが知られており，さらに腫瘍組織内においての発現の違いも報告されている．[19,20] このことから，PD-L1発現率は時間的および空間的に変化し得るマーカーであると考えられ，再生検による対象病変のPD-L1発現率の確認は，意義のあるものとする報告もなされている．[19,20] またPD-L1発現率の変化は，今後の免疫チェックポイント阻害薬による治療を最適化する上で，研究的にも意義のあるものだと考えられる．

このように，肺癌診療における再生検は治療耐性化後の各腫瘍の持つ性質を理解するのに非常に重要なアプローチである．再生検による第一世代EGFR-TKI耐性化

の確認や，Exon20 C797S などといった新たな遺伝子変異の出現による耐性化機序の確認は今後も必要になってくると考えられ，組織型転換などは再生検でしか診断し得ない．さらにはプレシジョン医療に基づいたパネル検査のためには十分量の検体が必要であることなどから，再生検は今後も肺癌の治療選択において重要な役割を担っていくものと考える．

本検討は多施設共同前向き観察研究であるが，症例数が 73 例と少数であったため，今後より大規模な調査により，さらに肺癌に対する再生検の実情，課題が表出してくると考えられる．

結　語

本研究では，千葉県における肺癌再生検の現状が明らかとなった．再生検のような高度な診断においては，地域医療機関や専門医間での連携が不可欠であり，地域での肺癌診療の質の均てん化が重要であると考える．再発時の肺癌の性質を確認することができる再生検は，複雑化する今後の肺癌治療選択において重要な役割を担っていくものと考える．

本論文内容に関連する著者の利益相反：中島崇裕［日当・講演料］オリンパス，アストラゼネカ，吉野一郎［奨学（奨励）寄附金などの総額］大鵬薬品工業（株），日本イーライリリー（株），小野薬品工業（株）

謝辞：本研究の一部は，ちば県民保健予防基金の支援により実施された．

REFERENCES

1. 日本肺癌学会，編集．肺癌診療ガイドライン．2019 年版．東京：金原出版；2019.
2. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer.* 2014;86:170-173.
3. Zhang Y, Zheng D, Xie J, Li Y, Wang Y, Li C, et al. Development and validation of web-based nomograms to precisely predict conditional risk of site-specific recurrence for patients with completely resected non-small cell lung cancer: a multiinstitutional study. *Chest.* 2018;154:501-511.
4. Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, Yoshida T, Okamoto I, Katakami N, et al. Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: A retrospective study. *Lung Cancer.* 2016;101:1-8.
5. Bosc C, Ferretti GR, Cadranel J, Audigier-Valette C, Besse B, Barlesi F, et al. Rebiopsy during disease progression in patients treated by TKI for oncogene-addicted NSCLC. *Target Oncol.* 2015;10:247-253.
6. Goag EK, Lee JM, Chung KS, Kim SY, Leem AY, Song JH, et al. Usefulness of bronchoscopic rebiopsy of non-small cell lung cancer with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. *J Cancer.* 2018;9:1113-1120.
7. Kawamura T, Kenmotsu H, Wakuda K, Ono A, Taira T, Naito T, et al. Rebiopsy rate for non-small cell lung cancer patients after EGFR-TKI era. *J Clin Oncol.* 2015;33:e19080.
8. Yoon HJ, Lee HY, Lee KS, Choi YL, Ahn MJ, Park K, et al. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy; adequacy and complications. *Radiology.* 2012;265:939-948.
9. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1695-1699.
10. Shikano K, Ishiwata T, Saegusa F, Terada J, Sakayori M, Abe M, et al. Feasibility and accuracy of rapid on-site evaluation of touch imprint cytology during transbronchial biopsy. *J Thorac Dis.* 2020;12:3057-3064.
11. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. New strategies in overcoming acquired resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:5530-5537.
12. Ichihara E, Hotta K, Kubo T, Higashionna T, Ninomiya K, Ohashi K, et al. Clinical significance of repeat rebiopsy in detecting the EGFR T790M secondary mutation in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2018;9:29525-29531.
13. Izumi H, Yamasaki A, Ueda Y, Sumikawa T, Maeta H, Nakamoto S, et al. Squamous cell carcinoma transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: A case report and literature review. *Clin Lung Cancer.* 2018;19:e63-e66.
14. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 1):i10-i19.
15. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240-2247.
16. Kaiho T, Nakajima T, Iwasawa S, Yonemori Y, Yoshino I. ALK Rearrangement Adenocarcinoma with Histological Transformation to Squamous Cell Carcinoma Resistant to Alectinib and Ceritinib. *Onco Targets Ther.* 2020;13:1557-1560.
17. Evans M, O'Sullivan B, Hughes F, Mullis T, Smith M, Trim N, et al. The clinicopathological and molecular associations of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Analysis of a series of 10,005 cases tested with the 22C3 Assay. *Pathol Oncol Res.* 2020;26:79-89.
18. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: a secon-

dary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:895-903.

19. Lacour M, Hiltbrunner S, Lee SY, Soltermann A, Rushing EJ, Soldini D, et al. Adjuvant chemotherapy increases programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer recurrence. *Clin Lung Cancer.* 2019;20:391-396.
20. Frank MS, Bødtger U, Høegholm A, Stamp IM, Gehl J. Re-biopsy after first line treatment in advanced NSCLC can reveal changes in PD-L1 expression. *Lung Cancer.* 2020;149:23-32.