

LETTER TO THE EDITOR

To the Editor

西山, 古屋らの報告について

國政 啓¹・久木田洋児²

¹大阪国際がんセンター呼吸器内科

²大阪国際がんセンターゲノム病理ユニット

西山, 古屋らの短報を興味深く拝読した¹⁾. 本報告ではリアルタイム PCR (以下 RT-PCR) を用いた Cobas[®] EGFR 変異検出キット v2.0 (以下 Cobas) で検出されなかった EGFR exon19 deletion T751_I759 delinsN 変異が, 後の LC-SCRUM Japan での次世代シーケンサー (NGS) を用いた Oncomine Comprehensive Assay v.3 パネル (以下, OCA パネル) の解析により検出され, Osimertinib につながったことを報告している. 本報告は RT-PCR と NGS の遺伝子変異の検索法の違いで治療対象となる有望なドライバー変異が見落とされうる可能性に言及した重要な報告である.

しかし, 考察中の以下の記述については修正の余地があると感じた. 『NGS 解析は, 増幅部位の塩基配列を読み取ることで複雑な変異を同定できたが, Cobas では挿入によりプローブ配列に変化が生じた結果, 偽陰性となった可能性が考えられる.』の箇所である. Cobas には, EGFR exon19 deletion T751_I759 delinsN 変異検出用プローブ配列が搭載されていないため検出されず²⁾, OCA パネルでは exon19 全体を解析するため同変異の検出が可能であった. 本報告の本質は各検査法の変異のカバーの有無である. 『挿入によるプローブ配列に変化が生じた』の意図するところが読者に伝わりにくく, 修正の検討があるのではないだろうか. また『複雑な変異』の“複雑”とは何を意味しているのだろうか? 同変異に対するプローブ配列の設計ができれば十分に RT-PCR の系でも同変異の検出可能ではないだろうか. 欠失もしくは挿入される塩基数の多寡をもって, 複雑かどうかということになるのであろうか? あるいは同変異が RT-PCR では検出されえない理由を明記されたい.

また本報告は EGFR マイナー変異で co-mutation として TP53 G245S, APC L505fs の 2 つの oncogenic mutation が cell free DNA より検出されている. 本症例での Osimertinib の奏効の期間などについて, 更なる観察期間を経ての詳細があれば, 読者にとって貴重な情報となるのではないだろうか.

REFERENCES

1. 西山和宏, 古屋直樹, 鶴岡 一, 阿座上真哉, 柿沼一隆, 井上健男, 他. PCR 陰性であったが NGS で診断し得た EGFR exon19 欠失挿入変異陽性肺腺癌の 1 例. 肺癌, 2021;61:143-144.
2. コバス EGFR 変異検出キット v2.0 添付文書: https://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/22800EZX00011000_A_01_10/

論文責任者: 國政 啓

In reply, to the Editor

古屋直樹¹・元井紀子²

¹ 聖マリアンナ医科大学呼吸器内科

² 埼玉県立がんセンター病理診断科 (病理アドバイザー)

筆者らの症例報告¹⁾に対して貴重な意見をいただき, 感謝します.

本症例でみられた EGFR exon19 欠失挿入変異 exon19 deletion T751_I759 delinsN は, COSMIC ID 96856 で²⁾, exon 19 deletion の中でも 0.2% と非常に稀な EGFR 遺伝子変異サブタイプである³⁾. 「複雑な変異」とは, COSMIC で定義されているコーディング配列に生じる変異 (CDS mutation) の一型であり, 「複数の欠失, 挿入, 塩基置換を含む」変異を意味し⁶⁾, 報告した変異は欠失と挿入が同時に生じているものである.

一概に EGFR exon19 欠失変異といっても, 欠失アミノ酸の個数や, アミノ酸置換を伴うものなど, 非常に多くのバリエーションがある. EGFR exon19 欠失変異のバリエーションの中でも E746-A750 の単純欠失が最もよくみられる変異サブタイプであり⁴⁾, 本邦の実地臨床で用いられるリアルタイム PCR ベースの体外診断薬は, 比較的高頻度な欠失部位を検出できる PCR プライマーおよび検出プローブ設計がなされているため, exon19 領域を全てカバーしているわけではない. 國政らが指摘したように, 本症例で同定された EGFR exon19 deletion T751_I759 delinsN は, 欠失に加え挿入変異があるため, プローブ領域の配列に変化が生じるため, プローブが結合できず, 結果として偽陰性となった. これまでにも変異を同定した報告はあるが⁵⁾, Cobas[®] EGFR 変異検出キット v2.0 (Roche Diagnostics) や theascreen[®] EGFR 変異検出キット (Scorpion ARMS 法, Qiagen) では同定できていなかった. 複雑な変異の頻度とその多様性を考慮すると, すべての変異を網羅する検出設計は現実的

ではない。NGS法は増幅領域をシーケンスするため特定の塩基配列の影響されることが少なく、複雑な変異には有利であることを再度強調したい。

さらに、國政らが指摘した本症例におけるOsimertinibの治療効果についても追記する。OsimertinibによりPRの腫瘍縮小が得られたものの、原発巣の再増大と右胸水が増加し、奏効期間は約4ヶ月程度でPD判定となり、EGFR-TKI未治療例におけるOsimertinibとしては非常に短かった。しかし同変異の症例に対してEGFR-TKI単剤で43ヶ月の病勢制御が可能であったとの既報もあり⁵⁾、EGFR-TKIは同変異に対しても重要な治療選択肢であることには変わらない。

REFERENCES

1. 西山和宏, 古屋直樹, 鶴岡 一, 阿座上真哉, 柿沼一隆, 井上健男, 他. PCR陰性であったがNGSで診断し得たEGFR exon19欠失挿入変異陽性肺腺癌の1例. 肺癌. 2021;61:143-144.
2. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=99382722>
3. Su J, Zhong W, Zhang X, et al. Molecular characteristics and clinical outcomes of *EGFR* exon 19 indel subtypes to EGFR TKIs in NSCLC patients. *Oncotarget*. 2017;8(67):111246-111257.
4. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会, 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き 第4.3版, 2020年3月31日.
5. Nakajima E, Sugita M, Furukawa K, et al. Frequency and significance of epidermal growth factor receptor mutations detected by PCR methods in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2019;17(6):5125-5131.
6. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/help/mutation/overview>