（肺癌．2022;62:173-179）
© 2022 The Japan Lung Cancer Society

INVITED REVIEW ARTICLE

外科治療における肺がんゲノム医療の現状と今後

枝園和彦[1,2]・豊岡伸一[2]

Genomic Medicine and Lung Cancer Surgery

Kazuhiko Shien[1,2]; Shinichi Toyooka[2]

[1]*Center for Innovative Clinical Medicine,* [2]*Department of Thoracic Surgery, Okayama University Hospital, Japan.*

ABSTRACT —— With the identification of novel driver genes and development of molecular-targeted drugs, advances in genomic testing and treatment strategies for non-small-cell lung cancer (NSCLC) are ongoing. Since the advent of genomic testing to detect driver gene abnormalities for patients with advanced or recurrent NSCLC being considered for drug therapy, thoracic surgeons have had few opportunities to perform genomic medicine in daily clinical practice. Due to recent technological advances, genomic testing for NSCLC has shifted from single-gene testing to multiplex companion diagnostics and comprehensive genome profile, so understanding genomic medicine is becoming increasingly important in terms of treatment optimization, prognosis prediction and prevention in the field of perioperative treatment, where thoracic surgeons are primarily involved. We herein review the current status, future prospects and issues regarding genomic medicine involving respiratory surgeons.

(*JJLC.* 2022;62:173-179)

KEY WORDS —— Genomic medicine, Multiplex companion diagnostics, Comprehensive genome profile, Perioperative treatment

Corresponding author: Shinichi Toyooka.

要旨 —— 新たなドライバー遺伝子の同定と分子標的薬の開発に伴い，非小細胞肺がんに対するゲノム検査および治療法は日々アップデートされてきた．これらドライバー遺伝子異常の検出を目的としたゲノム検査の対象は，主として薬物療法を考慮する進行・再発非小細胞肺がん患者であるため，呼吸器外科医が日常臨床でゲノム医療に接する機会はこれまで多くなかった．一方で，肺がんに対するゲノム検査が単一遺伝子検査からマルチプレックスコンパニオン診断および包括的がんゲノムプロファイリング検査へと進化する中で，呼吸器外科医が主にかかわる周術期治療の領域においても，治療の最適化，予後予測および発症予防という観点から，ゲノム検査を含むがんゲノム医療への理解の重要性が増している．本稿では，肺がんの診療を行う呼吸器外科医がかかわるゲノム医療の現状と今後の展望および課題について概説する．

索引用語 —— ゲノム医療，マルチプレックスコンパニオン診断，包括的がんゲノムプロファイリング検査，周術期治療

はじめに

非小細胞肺がんのドライバー遺伝子異常を同定するためのゲノム検査として，主に単一遺伝子検査（シングルプレックス検査）が行われてきたが，次世代シークエンサー（next-generation sequencer，NGS）を用いた遺伝子パネル検査によるマルチプレックスコンパニオン診断（companion diagnostics，CDx）および包括的がんゲノムプロファイリング検査（comprehensive genome profile，CGP）が2019年に保険適用となり，がんゲノム医療が本格的に臨床実装された．一方で，ゲノム検査の対象が薬物療法を考慮する進行・再発肺がん患者であることや，

岡山大学病院 [1]新医療研究開発センター，[2]呼吸器外科．
論文責任者：豊岡伸一．

CGP を保険診療で行える主な対象が標準治療終了後（または終了が見込まれる）の局所進行または転移を伴う固形がん患者であることなどから，呼吸器外科医が研究以外の日常臨床でゲノム医療に接する機会は多いとは言えなかった．昨今，主に呼吸器外科医がかかわる周術期治療において，治療の最適化，予後予測および発症予防という観点から，ゲノム検査を含むがんゲノム医療への理解の重要性が増している．本稿では，呼吸器外科医がかかわるゲノム医療の現状と今後の展望および課題について概説する．

ゲノム異常に基づく肺がん周術期治療

非小細胞肺がんに対する周術期の標準治療として，病変全体径＞2 cm の病理病期 IA/IB/IIA 期完全切除症例に対するテガフール・ウラシル療法，および病理病期 II～IIIA 期完全切除症例に対するシスプラチン（CDDP）併用化学療法が行われてきた.[1] これらは，病理病期および手術後の全身状態を考慮して投与が検討されるが，現在のところ周術期治療において治療効果を予測できるバイオマーカーとして広く受け入れられたものはない．一方で，ゲノム異常に基づく周術期治療の有効性および安全性について，これまでに多くの臨床試験で検証が行われてきたが，現時点では周術期における分子標的薬の位置づけは不明である．

完全切除後の病理病期 IB～IIIA 期非小細胞肺がんに対して，術後補助療法として第 1 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）エルロチニブ 2 年内服とプラセボを比較した RADIANT 試験の *EGFR* 変異陽性例に限定したサブグループ解析では，エルロチニブ群はプラセボ群と比較し無病生存期間（disease-free survival，DFS）の延長を示したものの（46.4 対 28.5 か月；ハザード比［HR］0.61；95% 信頼区間［CI］0.38～0.98），全生存期間（overall survival，OS）の延長は示さなかった（両群とも中央値に到達せず；HR 1.09；95% CI 0.55～2.16）.[2] また，術後補助療法として第 1 世代 EGFR-TKI（ゲフィチニブ 2 年内服）とプラチナ併用化学療法（ビノレルビン［VNR］+CDDP）を比較した試験（ADJUVANT/CTONG1104）では，完全切除後の病理病期 II～IIIA（N1～2）期 *EGFR* 変異陽性非小細胞肺がんにおいて，ゲフィチニブ群で有意な DFS の延長を認めたが（28.7 対 18.0 か月；HR 0.60；95% CI 0.42～0.87；p＝0.0054），最終解析では OS の有意な延長は認められなかった（75.5 対 62.8 か月；HR 0.92；95% CI 0.62～1.36；p＝0.674）.[3,4] 同試験で検体が利用可能であった症例の網羅的ゲノム解析では，*EGFR* 陽性肺がんの中でも co-mutation（共存遺伝子変異）の存在により EGFR-TKI の治療効果が異なることが示され，特に 5 つの遺伝子の異常（*TP53* エクソン 4/5 ミスセンス変異，*RB1* 変異あるいは欠失，*NKX2-1*，*CDK4*，*MYC* 増幅）が効果予測バイオマーカーとして同定された.[5] さらに，これらに基づいて個々の症例をスコア化し（MINERVA score），EGFR-TKI の効果が非常に高い群（highly TKI-preferable，HTP），EGFR-TKI で良好な効果が得られる群（TKI-preferable，TP），化学療法の方が成績が良い群（chemo-preferable，CP）に分類した結果，HTP ではゲフィチニブ群が DFS および OS においても有意に予後延長効果を認めており，術後補助療法として EGFR-TKI が有効な症例についてさらに最適化できる可能性が示された．

2020 年に入り，これまでの標準治療を変える可能性を示唆する新たな試験結果が公表された．完全切除後の病理病期 IB～IIIA 期 *EGFR* 変異非小細胞肺がん患者を対象に，術後補助療法として第 3 世代 EGFR-TKI オシメルチニブを 3 年間または再発するまで投与する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（ADAURA）では，オシメルチニブ群で DFS に統計学的有意かつ臨床的意義のある延長効果を認めた（HR 0.20；99.12% CI 0.14～0.30；p＜0.001）.[6] 特に II～IIIA 期では，DFS 中央値がオシメルチニブ群未達（95% CI 38.8～could not be calculated）に対しプラセボ群 19.6 か月（95% CI 16.6～24.5）で，HR は 0.17（99.06% CI 0.11～0.26；p＜0.001）であった．中枢神経系再発に対する無病生存期間（CNS-DFS）中央値は，オシメルチニブ群未達（95% CI 39.0～could not be calculated）に対しプラセボ群 48.2 か月（95% CI could not be calculated～could not be calculated），HR 0.18（95% CI 0.10～0.33）と，中枢神経系再発に対する抑制効果も示された．また，オシメルチニブ群における grade 3 以上の有害事象発現率は 20%，重篤な有害事象発現率は 16% で，間質性肺疾患（ILD）発現率は全体で 3% であった．現在も試験は継続中で OS の評価を含む結果の報告が待たれるが，米国ではこれらの結果をもって術後補助療法として承認されている．

その他の周術期治療に関する最近の知見として，完全切除後の病理病期 IB～IIIA 期非小細胞肺がんで最大 4 サイクルの CDDP を含む補助化学療法を受けた患者を対象に，アテゾリズマブと支持療法（best supportive care，BSC）を比較した第 III 相試験（IMpower010）では，腫瘍細胞で PD-L1 が 1% 以上発現している II～IIIA 期の非小細胞肺がんにおいて，アテゾリズマブによる治療が BSC と比較して DFS を 34% 改善させ（HR 0.66；95% CI 0.50～0.88；p=0.0039），バイオマーカーに基づく治療法選択の重要性を示唆する結果となった.[7]

加えて，切除可能な II～IIIB 期の *EGFR* 変異非小細胞肺がん患者を対象に，術前補助療法におけるオシメルチニブ単剤または標準療法であるプラチナ化学療法との併

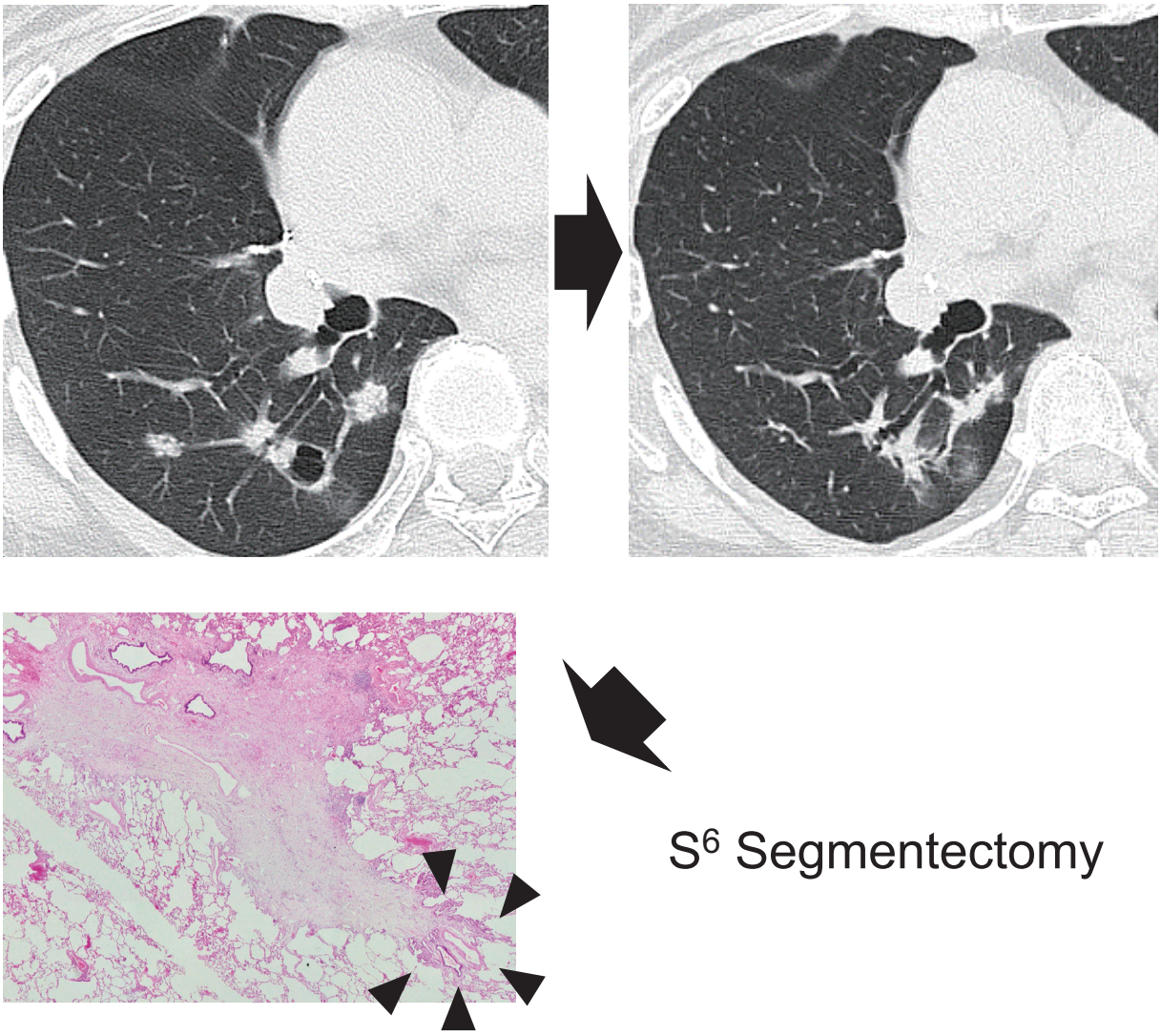

Figure 1. Residual lung cancer cells after EGFR-TKI treatment. After 14 months of gefitinib treatment for patients with *EGFR* L858R mutant advanced lung adenocarcinoma, right S^6 segmentectomy was carried out as salvage surgery. In the resected specimen, residual viable lung cancer cells (arrowheads) were detected.

用を標準化学療法単独と比較検討する第 III 相試験（NeoADAURA，ClinicalTrials.gov Identifier：NCT 04351555，JapicCTI-205325）も行われており，特に第 3 世代 EGFR-TKI を用いた周術期治療が今後治療選択肢に加えられる可能性があるが，ILD などの重篤な有害事象発生との関係については今後慎重に検討すべき課題と言える．また，EGFR-TKI 投与後にダウンステージを認めた症例に外科切除を行った報告が散見されるが治療成績は十分とは言えず，サルベージ目的で手術を行う際の症例選択は慎重に行う必要がある[8]（Figure 1）．

肺がんにおけるゲノム検査

非小細胞肺がんのドライバー遺伝子検査として，現在 *EGFR*，*ALK*，*ROS1*，*BRAF*，*MET*，*RET*，*KRAS* および *NTRK* が対象となっているが，[9] 今後は *HER2* なども加わっていくことが予測される．これらの遺伝子異常はそれぞれ対応する分子標的薬の効果予測因子であるため，遺伝子検査は薬物療法を考慮している非小細胞肺がん患者が対象と考えられてきた．[10] 一方で，前項で述べたように，今後周術期治療として EGFR-TKI の使用が考慮されるような状況や，術後再発時に速やかに薬物療法導入へとつなげていく場合，どのタイミングでどのような検査を選択すべきか，という疑問が生じる．参考までに，肺癌登録合同委員会のデータを用いた検討によれば，2010 年に手術が実施された非扁平上皮非小細胞肺がん 13,951 例のうち，5,780 例（41%）で *EGFR* 検査が行われていた．[11] これらの症例について，*EGFR* 検査が行われたタイミングや検査方法は明らかでないが，特に転移・再

Table 1. Multiplex Companion Diagnostics Systems in Japan*

マルチ CDx	検査法	検出遺伝子	分子標的薬
FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル	NGS	*EGFR* 変異	アファチニブマレイン酸塩
			エルロチニブ塩酸塩
			ゲフィチニブ
			オシメルチニブメシル酸塩
		ALK 融合遺伝子	アレクチニブ塩酸塩
			クリゾチニブ
			セリチニブ
		ROS1 融合遺伝子	エヌトレクチニブ
		MET エクソン 14 スキッピング変異	カプマチニブ塩酸塩水和物（※Liquid は承認外）
		NTRK1/2/3 融合遺伝子	エヌトレクチニブ（固形癌）
			ラロトレクチニブ硫酸塩（固形癌）（※Liquid は承認外）
オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム	NGS	*EGFR* 変異	アファチニブマレイン酸塩
			エルロチニブ塩酸塩
			ゲフィチニブ
			オシメルチニブメシル酸塩
		ALK 融合遺伝子	アレクチニブ塩酸塩
			クリゾチニブ
		ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ
			エヌトレクチニブ
		BRAF 変異	ダブラフェニブメシル酸塩とトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与
		RET 融合遺伝子	セルペルカチニブ
AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル	qPCR	*EGFR* 変異	アファチニブマレイン酸塩
			エルロチニブ塩酸塩
			ゲフィチニブ
			オシメルチニブメシル酸塩
		ALK 融合遺伝子	アレクチニブ塩酸塩
			クリゾチニブ
			ブリグチニブ
		ROS1 融合遺伝子	クリゾチニブ
		BRAF 変異	ダブラフェニブメシル酸塩とトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用投与
		MET エクソン 14 スキッピング変異	テポチニブ塩酸塩水和物
Guardant360 CDx がん遺伝子パネル**	NGS	*KRAS* G12C 変異	ソトラシブ

＊文献 9（令和 4 年 2 月 28 日版）に基づき作成
＊＊マルチプレックス検査可能だが，肺がん CDx としては現時点で 1 項目のみ承認

発を認めなかった手術症例の一定数では *EGFR* 変異検査が行われていないことが分かる．

手術切除検体を用いて遺伝子パネル検査によるマルチ CDx や CGP を行う場合の留意点として，現在の我が国の保険診療の枠組みにおいては，CDx は非小細胞肺がんの診断時から使用できるが，CGP は標準治療の終了時（あるいは終了見込み時）の使用に限られる．また，後者はゲノム異常の包括的理解に基づき治療方針を決定する検査であるため，ゲノム医療やがん薬物療法の専門家による解釈や，遺伝性疾患に対応できる遺伝医療の専門家の関与が必須となる．現在のところ，がんゲノム医療中核拠点病院およびがんゲノム医療拠点病院において，各分野の専門家による検討会（エキスパートパネル）により治療方針の検討を行う必要があり，CGP によるがんゲノム医療の実施は，これらにがんゲノム医療連携病院を加えた施設でのみ可能となっている．一方で，標準治療が終了（あるいは終了見込み）の症例に対して CGP を行った場合に，治療薬に到達できる可能性は 10% 前後と報告されており，今後の課題と言える．[12] また，最近は NGS を使用しない PCR ベースのマルチ CDx も臨床導入されているが，検査提出から結果の返却までの期間（turnaround time，TAT）が短縮できるメリットがあり，さらに検査の選択肢は広がっている（Table 1）．

呼吸器外科における遺伝子検査のための検体処理

NGS を用いた遺伝子パネル検査に用いられる検体は，いずれもホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed, paraffin-embedded，FFPE）標本が推奨されており，新鮮凍結組織や凍結細胞診検体からの解析も可能ではあるが，腫瘍細胞含有率の評価が必要となる．また，FFPE 標本であれば，手術切除標本，生検検体，セルブロック検体を用いることが可能であるが，解析に適しているかどうかについては腫瘍細胞含有率および標本組織量によって決定される.[13]

今後増加が見込まれる RNA を用いた検査を行う場合には，検体採取直後より RNA の分解が始まるため，検体の取り扱いには十分な注意が必要となる．日本病理学会「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」あるいは日本肺癌学会バイオマーカー委員会「肺癌患者における *ROS1* 融合遺伝子検査の手引き」において，がんゲノム検査のための FFPE 組織検体の適切な取り扱いが示されている.[14,15] これらによれば，外科手術により切除された組織は，①摘出後速やかに冷蔵庫など 4℃ 下で保管し，1 時間～遅くとも 3 時間以内にホルマリン固定を行うことが望ましく，摘出後 30 分以上室温で保持することは極力回避する，②組織量に対し 10 倍量の固定液（10% 中性緩衝ホルマリン溶液を推奨）を用いて 6～48 時間の固定を行うことが望ましく，7 日間以上固定された検体では NGS 用のライブラリーの作成が困難となる，さらに，③長期間（3 年以上）保管された FFPE 検体からの DNA，RNA は分解が進んでいることが多く，できるだけ新しい検体を用いることなどが記載されている．実際の臨床においては，外科医が手術後に患者家族に対し，摘出した標本を用いて説明を行った後，ホルマリン固定に進むことが多いように思われるが，この間の時間経過に伴う RNA の分解によって，後に行われる解析の成功率が低下する可能性についても留意すべきであり，摘出標本を速やかに冷蔵保存しておくなど，ゲノム検査を見据えた検体の適切な取り扱いについては，今後各施設において検討すべき課題と言える．

ゲノム異常に基づく外科治療方針決定のための取り組み

1）多発肺がんに対するマルチプレックス遺伝子検査

CT 検査の普及によって，原発性肺がんを疑う陰影が多発して指摘される状況をしばしば経験する．胸部薄切 CT で両肺に多数のすりガラス結節（ground-glass nodule，GGN）を認めるような症例では，それぞれが別に発生した多発原発の高分化型肺腺がんを考え，増大傾向や浸潤がんを疑う病変については切除の適応と考えて外科切除が行われる．また，同一肺葉内に病変が多発して存在し，その他の肺葉やリンパ節への転移を認めない症例については，耐術能に問題がなければ病変を含む肺葉切除が検討される．一方で，原発性肺がん切除後のフォローアップ CT で肺がんを疑う陰影が出現した場合や，異なる肺葉にそれぞれ形態的特徴の異なる結節影を同時に認めるような場合には，肺内転移・再発と判断するか二次がんまたは多発原発性肺がんと判断するかで治療方針が異なるため，慎重な対応が求められる．肺内転移と多発原発性肺がんとの鑑別診断には，これまで病理組織型や Martini and Melamed の基準が用いられてきたが，組織型が類似している場合には鑑別に難渋することが多い．そこで，それぞれの病変についてゲノム異常の評価を行い，その結果から肺内転移と多発原発性肺がんとの鑑別を行う試みがなされてきた.[16] 自施設においても，同時または異時性に外科切除を受けた肺がん症例を対象に，NGS を用いてがん関連 20 遺伝子の高頻度変異領域に関するゲノム変異検索（target sequencing）を in-house で行い，ゲノム変異プロファイルと臨床病理学的データを比較した.[17] その結果，病変間で形態および病理学的特徴は異なるがゲノム変異プロファイルが類似している症例や，病理学的類似性から再発病変の可能性が考えられたがゲノム変異プロファイルが全く異なる症例を認めるなど，興味深い知見を得ている（Figure 2）．これらについては腫瘍の不均一性を反映している可能性も考えられたが，一方で，ゲノム変異情報は分子標的薬の選択を含む治療法に大きな影響を与えるため，臨床的経過に加えゲノム異常も考慮に入れた多発肺がんの診断が今後さらに重要となる．

2）フォローアップ方針決定のためのゲノム検査

非小細胞肺がんに対するゲノム検査の目的としては，上述のような治療の最適化の他に発症予防や予後予測が挙げられる．自施設において，家族性肺がんが疑われる患者およびその家族の検体を用いて網羅的ゲノム変異解析を行った結果，*HER2* の膜貫通領域に胚細胞変異を同定した．基礎実験において，この変異が細胞の悪性化を促すドライバー変異であり，EGFR/HER2-TKI アファチニブ投与による増殖抑制効果を確認した後，同変異を有する家族性肺がん患者にアファチニブを投与したところ，腫瘍の縮小効果を認めた.[18,19] この発見は，有効な治療薬剤の同定のみならず，肺がんの早期発見と治療介入のためのフォローアップ方針にもかかわる重要な知見と考えられた．

また，近年，非小細胞肺がんにおいても，主に血漿検体を用いたバイオマーカー検索を目的としてリキッドバイオプシーが行われている．2021 年には，CDx と CGP の機能を併せ持つリキッドバイオプシー検査が保険適用

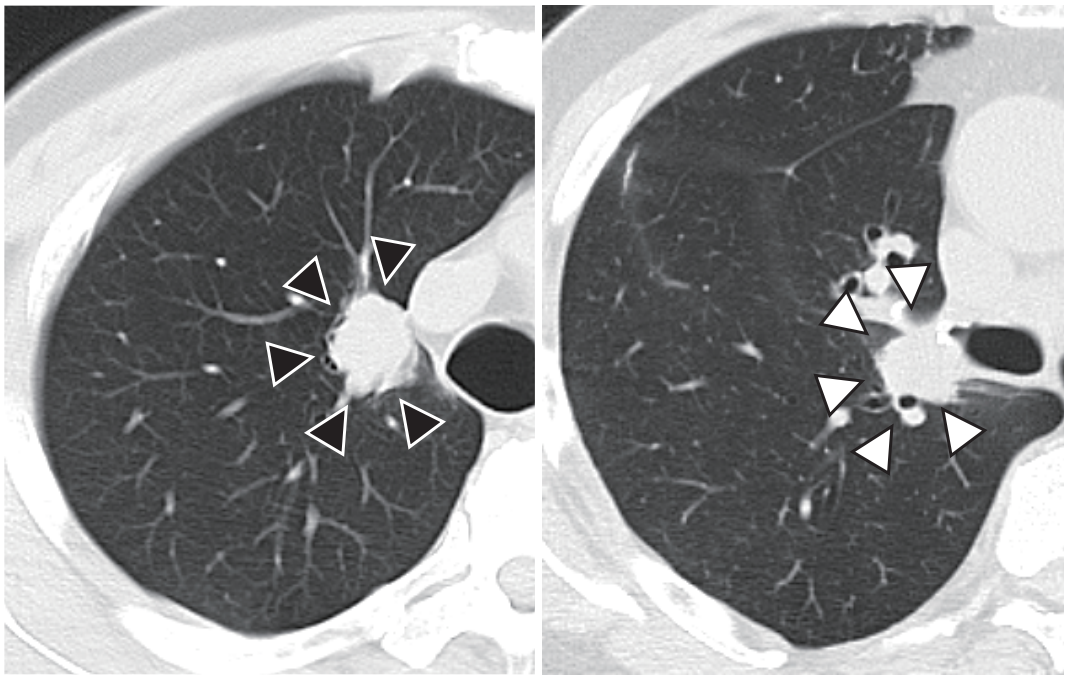

Figure 2. Genomic testing of multiple lung tumors. Right upper lobectomy was carried out for lung adenocarcinoma (black arrowheads). Twenty months later, a similar lung adenocarcinoma was observed in the right lower lobe (white arrowheads), and right pneumonectomy was carried out. This case was diagnosed as intrapulmonary metastasis clinically but was classified as multiple primary lung cancer by a mutational evaluation (*EGFR* 19del vs. *EGFR* wild type).

となった．リキッドバイオプシー検査は低侵襲で繰り返し行える利点があり，血中循環腫瘍 DNA（circulation tumor DNA，ctDNA）において，原発腫瘍では同定されない変異やゲノム変異の不均一性を特定することが可能と考えられる．治療効果との関係では，外科手術後わずかに残存すると考えられる微小残存病変（molecular residual disease，MRD）について，ctDNA のディープシークエンスで MRD が検出されなければ予後良好との報告もあり，[20] MRD のモニタリングを目的としたリキッドバイオプシーの可能性も考えられている．さらに，リキッドバイオプシーの結果に基づき周術期治療の導入を考慮したり，微小再発として積極的治療介入を検討する試みも行われており，リキッドバイオプシーによって MRD や微小転移が正確にモニタリングできるような診断技術の開発と効果の検証が望まれる．

おわりに

CDx では一つの治療薬に対し承認された特定の検査を行う必要があるが，肺がんのように一つの遺伝子変異について複数の治療薬が存在する場合，検査間の同等性が認められていなければ，それぞれの治療薬に対応した検査をやり直す必要がある．遺伝子パネル検査でも，多くの遺伝子変異が一括して検出されるにもかかわらず，遺伝子変異と治療薬の組合せは遺伝子パネル検査結果と CDx の同等性が承認されたものに限られている．これらの点に関して，同一の効能・効果を有する医薬品の適応判定に用いる検査間の互換使用についての検討がなされているが，検出可能な変異が微妙に異なることや診療報酬上の問題など，今後解決すべき課題は多い．また，ゲノム医療をさらに臨床実装していくためには，体細胞変異だけでなく胚細胞変異に基づく遺伝性疾患についての理解も必要不可欠となる．加えて，ゲノム検査を行う医療機関については，遺伝医療に関する知識と経験を有する臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの医療従事者の配備が重要となる．呼吸器外科医にとっても，治療方針決定のためにゲノム検査を行う時代となり，肺がん患者の予後改善のためにもゲノム医療のさらなる理解が重要となっている．

本論文内容に関連する著者の利益相反：豊岡伸一［日当・講演料］中外製薬

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む—2021 年版．2021.
2. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel

DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:4007-4014.
3. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:139-148.
4. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Wei YC, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:713-722.
5. Liu SY, Bao H, Wang Q, Mao WM, Chen Y, Tong X, et al. Genomic signatures define three subtypes of EGFR-mutant stage II-III non-small-cell lung cancer with distinct adjuvant therapy outcomes. *Nat Commun.* 2021;12:6450.
6. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:1711-1723.
7. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398:1344-1357.
8. Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:e69-e71.
9. PMDA. 医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報（https://www.pmda.go.jp/files/000239775.pdf）.
10. 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 5.0 版. 2021.
11. Suda K, Mitsudomi T, Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, et al. Clinical Impacts of EGFR Mutation Status: Analysis of 5780 Surgically Resected Lung Cancer Cases. *Ann Thorac Surg.* 2021;111:269-276.
12. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019;110:1480-1490.
13. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における次世代シークエンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き. 第 2.0 版. 2021.
14. 日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. 2018.
15. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における *ROS1* 融合遺伝子検査の手引き. 第 1.0 版. 2017.
16. Zhao L, Liu C, Xie G, Wu F, Hu C. Multiple Primary Lung Cancers: A New Challenge in the Era of Precision Medicine. *Cancer Manag Res.* 2020;12:10361-10374.
17. Takahashi Y, Shien K, Tomida S, Oda S, Matsubara T, Sato H, et al. Comparative mutational evaluation of multiple lung cancers by multiplex oncogene mutation analysis. *Cancer Sci.* 2018;109:3634-3642.
18. Yamamoto H, Higasa K, Sakaguchi M, Shien K, Soh J, Ichimura K, et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:djt338.
19. Yamamoto H, Toyooka S, Ninomiya T, Matsumoto S, Kanai M, Tomida S, et al. Therapeutic Potential of Afatinib for Cancers with *ERBB2* (*HER2*) Transmembrane Domain Mutations G660D and V659E. *Oncologist.* 2018;23:150-154.
20. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discov.* 2017;7:1394-1403.