

ORIGINAL ARTICLE

実臨床における細胞診検体を用いた 肺がんコンパクトパネル™の有用性について

東山聖彦¹・小林周平¹・野尻 崇¹・宇田裕史²・
井上正義³・山内 周⁴・佐藤慶治⁵

Clinical Usefulness of the Lung Cancer Compact Panel™ Using Cytological Specimens for the Diagnosis of Lung Cancer Patients

Masahiko Higashiyama¹; Shuhei Kobayashi¹; Takashi Nojiri¹; Hiroshi Uda²;
Masayoshi Inoue³; Amane Yamauchi⁴; Yoshiharu Sato⁵

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Rheumatology, ³Department of Radiology, ⁴Department of Pathology,
Higashiosaka City Medical Center, Japan; ⁵DNA Chip Research Inc., Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The clinical usefulness of the Lung Cancer Compact Panel™ (Compact Panel), a new multiplex next-generation sequencing test for detecting lung cancer gene mutations was prospectively evaluated. **Study design.** From June 2021 to December 2022, 58 cytological specimens obtained from 57 patients with suspected lung cancer by bronchoscopy, CT-guided needle aspiration biopsy, pleural or pericardial effusion puncture, and other biopsy procedures were tested using the Compact Panel, while formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) samples were simultaneously examined using a gene panel test, including the OncoPrint™ Dx Target Test (ODxTT) or the AmoyDx® Pan Lung Cancer PCR Panel Test (Amoy T). **Results.** With the exception of two non-lung cancer patients, 54 of 56 cytological specimens were successfully analyzed by the Compact Panel, while only 40 FFPE samples were practically tested due to different reasons (e. g. , technical failures, insufficient samples, and other reasons). Among 40 materials for which both tests were available, 36 showed consistent findings. Interestingly, four cytological specimens from four patients showed gene mutations that were only detected by the Compact Panel, and after confirming gene mutation by other companion diagnostics, the two patients underwent appropriate treatment with molecular targeted therapy. **Conclusion.** In clinical practice, the Compact Panel using cytological specimens was useful for detecting gene mutations in lung cancer patients.

(JLCC. 2023;63:285-291)

KEY WORDS — Lung cancer, Lung Cancer Compact Panel™, Cytological specimen, Gene panel test, Formalin-fixed and paraffin-embedded samples

Corresponding author: Masahiko Higashiyama.

Received March 28, 2023; accepted May 11, 2023.

要旨 — **目的.** 細胞診検体を用いた肺がんコンパクトパネル™検査 (CP 検査) を実臨床に導入し、同時にホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体を用いた従来の肺がんマルチプレックス遺伝子検査 (従来検査) と比較した。 **研究方法.** 2021 年 6 月から 2022 年 12 月までの肺がん疑い症例 (検体 58 件、症例 57 例) の気管支鏡や CT ガイド下針生検および胸水などの細胞診検体を CP 検査に提出し、同時に生検組織の FFPE 検体に対し従来検査 (オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム、

ODxTT または AmoyDx® 肺がんマルチ遺伝子 PCR パネル、Amoy 検査) を行い、その結果を比較した。 **結果.** 非肺がん検体 2 件を除く肺がん検体 56 件中 54 件で CP 検査は解析可能であった。一方、従来検査では検体量不足などのため、40 件のみ結果を得た。両検査において 36 件で結果は一致し、残りの 4 件は CP 検査のみ陽性であった。この 4 件中 2 件は他のコンパニオン診断にて遺伝子変異陽性が確認でき、分子標的薬の 1 次治療を開始できた。 **結語.** 実臨床では細胞診検体の CP 検査は

市立東大阪医療センター¹呼吸器外科, ²免疫内科, ³放射線科,
⁴病理診断科; ⁵DNA チップ研究所.

論文責任者: 東山聖彦.

受付日: 2023 年 3 月 28 日, 採択日: 2023 年 5 月 11 日.

FFPE 検体の従来検査より検出感度や実用性に優れ、有用性が高い。

索引用語—— 肺がん、肺がんコンパクトパネル™、細胞

診検体、肺がんマルチプレックス遺伝子検査、ホルマリン固定パラフィン包埋検体

目 的

2022年12月の時点で肺がん遺伝子異常を検出するマルチプレックス遺伝子検査（マルチ遺伝子検査）は、次世代シーケンシング法（NGS）によるオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（以下、ODxTT）と PCR 法による Amoy Dx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル（以下、Amoy 検査）の2種が保険収載されており、肺がん治療の場では欠かすことができない重要な臨床検査である。^{1,2} しかしこれらはいずれも組織検体を対象としており、実臨床では細胞診検体しか採取できない場合や、たとえ組織検体が得られてもがん細胞の含有割合が少ない場合は、マルチ遺伝子検査では解析結果が得られないこと（偽陰性）をしばしば経験する。^{3,4} これでは薬物療法の選択に支障をきたし、肺がん患者の治療成績にも大きく影響をもたらす可能性がある。¹⁻⁷

一方、Kato ら⁸が開発した肺がんコンパクトパネル™ 検査（以下、CP 検査）は、従来のマルチ遺伝子検査の検体として汎用されているホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体に加え、気管支擦過や胸水の細胞診検体や十分に組織検体が得られにくい症例でも遺伝子解析が可能とされており、検出感度の優れた肺がんマルチ遺伝子検査として注目されている。すでに森川ら、⁹⁻¹¹ 南ら¹² は、肺がん症例を対象に本検査の先行研究を行い、検出感度が高いこと、細胞診検体でも解析可能であることを報告している。今回、当センターにおいても、肺がん患者を対象に細胞診検体を用いた CP 検査を臨床試験として導入し、同時に FFPE 検体を用いた従来のマルチ遺伝子検査の結果を用いて前向きに比較検討したので報告する。

対象と方法

対 象

2021年6月から2022年12月までに臨床的に肺がん（特に非小細胞肺癌、肺腺癌）が疑われた臨床病期 III 期以上の症例 57 例（耐術不能や手術拒否の臨床病期 I~II 期の 4 例を含む）に対して、肺がんの確定診断のため、気管支鏡検査、CT ガイド下経皮的針生検検査（CT 下針生検）および胸水または心嚢水ドレナージなどの細胞診検体の計 58 検体を対象とした。事前に、これらの検査前または処置前に、従来のマルチ遺伝子検査に加えて当セ

ンター倫理委員会承認済みの（承認番号 02-0690-A、2021年6月3日付け）CP 検査を併せて行うことについて、文書にて同意を得た。全 57 例の臨床病理学的背景を Figure 1 に示す。男性 40 例、女性 17 例、年齢は 38 歳から 90 歳まで分布し、平均値 72.3 歳、中央値 72 歳であった。

検体採取方法

気管支鏡検査はオリンパス 260 型または 1T260 型を使用し、必要に応じて EBUS-GS (SG-201C) を併用しながら、生検鉗子 (K204) または生検針 (MAJ-65) にて全例原発巣を採取した。なお rapid on site cytological evaluation (ROSE) による迅速診断にて肺がんと確定した組織を FFPE 検体とし、その使用した鉗子や同時に採取を行った擦過ブラシを GM 管にて洗浄し（または一旦生食水で洗浄しその一部を GM 管に混合）、CP 検査用の細胞診検体とした。CT 下針生検は、CT にて観察しながら 18~20 G 針にて肺腫瘍を穿刺し（穿刺部位は全例原発巣）、その採取組織を FFPE 検体とし、使用した針を GM 管にて洗浄し、CP 検査用の細胞診検体とした。縦隔進展を示した肺腫瘍（原発巣）の 1 例については、超音波食道内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) にて生検検体を用いた (CP 検査は用いた針の洗浄液を、FFPE 検体は組織を提出)。IV 期肺がんの皮下軟部組織に転移をきたした 1 例は、腫瘍穿刺生検にて前述と同様の方法で検体を提出した。胸水または心嚢水は、遠沈操作を行い、そのペレット状の沈査物を FFPE 検体（マルチ遺伝子検査用）として作成し、一方、その穿刺採取液を直接に GM 管に入れるか、一度遠沈して細胞成分を濃縮した液を GM 管に混ぜて CP 検査用として提出した。なお FFPE 検体のマルチ遺伝子検査は、2021年12月までは ODxTT、2022年1月以降の症例は Amoy 検査にそれぞれ提出した。

CP 検査方法^{8,12,13}

CP 検査は、肺がんのドラッグブル変異の 8 遺伝子 (Table 1 に変異リストを示す) に絞ったアンプリコンベースのパネルを設計し、十分なりード深度を確保することで高い検出感度および再現性の高さを達成するようデザインされたパネルアッセイシステムである。アンプリコン増幅産物にイルミナシークエンサー用のアダプターを付加し、イルミナ社次世代シークエンサー MiSeq で配列を読み取り、変異検出を行った。変異検出のカットオフ閾値を Table 2 に示し、閾値以上の症例を陽性と

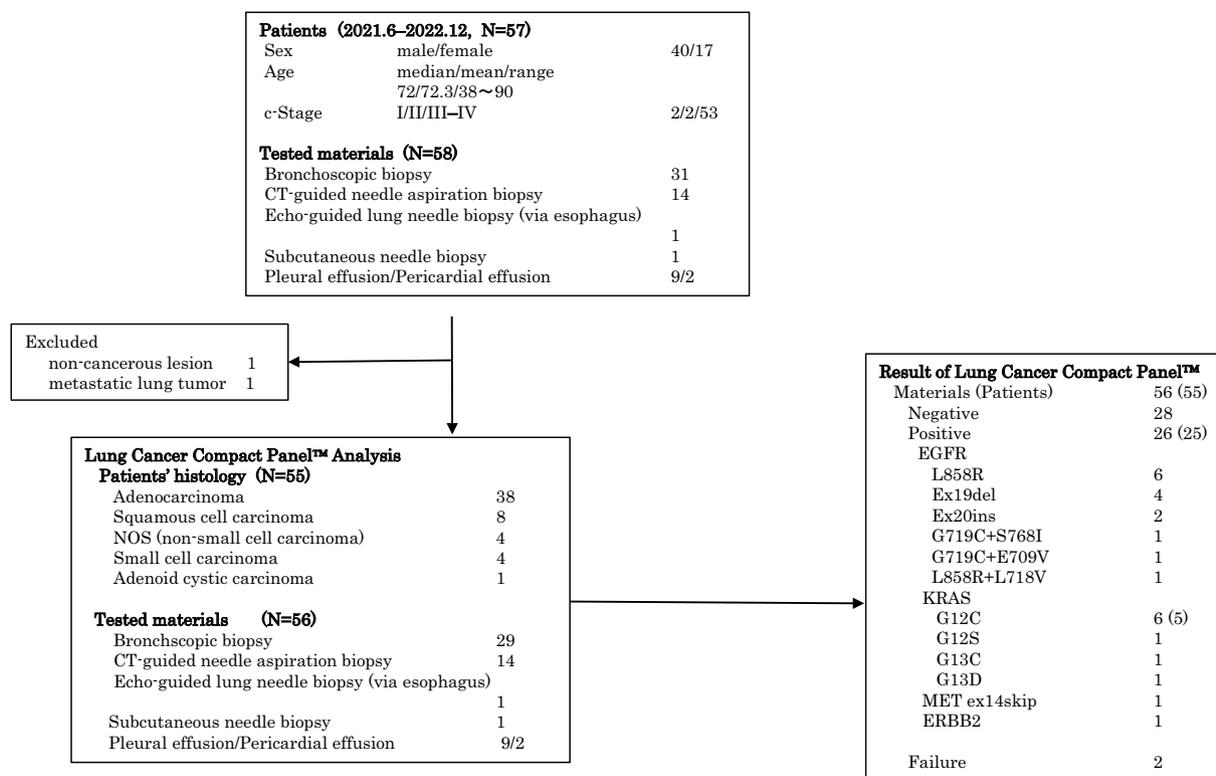


Figure 1. Flow diagram of the tested materials and results of the Lung Cancer Compact Panel™.

Table 1. Modules of the Lung Cancer Compact Panel™

	Gene	Target mutations/Fusion variants
DNA module I	EGFR	Exon19 deletion (Ex19del), L858R, T790M, L861Q, L861R
	BRAF	V600E
	KRAS	G12C
DNA module II	EGFR	G719X, E709X, S768I, Exon 20 insertion (Ex20ins)
	ERBB2	Exon 20 insertion
	MET	Exon 14 skipping
RNA module I	ALK	EML4, 22 variants; KIF5b, 3; TFG, 1; HIP1, 3; KLC1, 1
	MET	Exon 14 skipping
RNA module II	ROS1	CD74, 5 variants; SLC34A2, 7; EZR, 1; GOPC, 2; SDC4, 4; LRIG3, 1; TPM3, 1; CCDC6, 1; KDELR2, 1
	RET	KIF5B, 7 variants; CCDC6, 1; NCOA4, 1

Table 1 is quoted from Ref.8.

判定した。

結果

CP検査を行った検体数58件(症例数57例)の検体採取法をFigure 1に示す。気管支鏡検体は31件(鉗子生検29件,吸引生検2件),CT下針生検の検体は14件(1例は2回施行のため症例は13例,詳細は後述),EUS-FNA検体1件,転移性皮下腫瘍に対する穿刺検体1件,胸水・心嚢水ドレナージ検体はそれぞれ9件,2件で

あった。このうち2件(2例)は,後日に転移性肺腫瘍(乳がん)および非がん性肺腫瘍と確定診断が得られたため,解析から除外した。

上記2例を除いた肺癌症例55例の組織型は,腺癌38例,扁平上皮癌8例,NOS(非小細胞癌)4例,小細胞癌4例,腺様嚢胞癌1例であった。

CP検査施行の56件中,54件が解析可能であった(解析成功率96.4%)。CP検査による遺伝子変異陽性例は26件(25例)であり,症例陽性率は45.5%であった。内訳

Table 2. Detection Threshold of the Lung Cancer Compact Panel™

DNA module	% Allele frequency
EGFR exon 19 del	0.14
EGFR L858R	0.20
EGFR T790M	0.48
BRAF V600E	0.24
KRAS G12C	0.20
RNA module	TM score, Number of positive reads in 100,000 reads
ALK fusion	188
ROS1 fusion	32
RET fusion	18
MET exon 14 skipping	28

Table 2 is quoted from Ref.8.

Table 3. Association Between the Lung Cancer Compact Panel™ and ODxTT or Amoy Test

		Lung Cancer Compact Panel™		
		Negative	Positive	Failure
ODxTT/Amoy Test	Negative	20	4	0
	Positive	0	16	0
	Not done*	8	6 (5)**	2

ODxTT, Oncomine™ Dx Target Test; Amoy Test, AmoyDx® Pan Lung Cancer PCR Panel Test; *, Due to no or insufficient material (N=12) and small cell carcinoma (N=4); ** (), Patient number.

は、EGFR 15 件 (L858R 6 件, Ex19del 4 件, Ex20ins 2 件, G719C+S768I 1 件, G719C+E709V 1 件, L858R+L718V 1 件), KRAS 8 件 (G12C 6 件で、1 例は 2 回検査のため症例数は 5 例, G12S 1 件, G13C 1 件, G13D 1 件), MET ex14skip 1 件, ERBB2 1 件であった (Figure 1).

FFPE 検体によるマルチ遺伝子検査の内訳は、ODxTT と Amoy 検査はいずれも 20 件 (20 例) であった。マルチ遺伝子検査に提出されなかった症例の内訳は、FFPE 検体として採取できなかった 6 件 (6 例)、FFPE 検体にがんが含まれなかったまたはがん細胞がきわめて微量であった 6 件 (5 例)、小細胞癌のため提出しなかった 4 件 (4 例) であった。

CP 検査とマルチ遺伝子検査の解析結果を Table 3 に示す。CP 検査陽性/マルチ遺伝子検査陽性 16 件, CP 検査陰性/マルチ遺伝子検査陰性 20 件, CP 検査陽性/マルチ遺伝子検査陰性 4 件で、両者の検査が解析可能であった 40 件の診断一致率は 90% であった。

上記の診断が一致しなかった 4 件の症例の詳細について Table 4 の症例 1~4 に示す。気管支鏡検体 2 件, CT 下針生検検体が 2 件であり、マルチ遺伝子検査は ODxTT 1 件, Amoy 検査 3 件であった。症例 1, 2 は CP 検査より EGFR (L858R) と診断されたため、いずれも同

日に採取された残余 FFPE 検体を用いてコンパニオン診断であるコバス® EGFR 遺伝子変異検出キット (v2.0) にて陽性を確認し、EGFR-TKI による治療を開始した。症例 3 は CP 検査より KRAS (G13D) の診断が得られたが、使用可能な分子標的薬がないため複合免疫療法を選択した。症例 4 は CP 検査では EGFR (L858R+L718V) と診断されたが、コバス® EGFR 遺伝子変異検出キット (v2.0) では陰性と診断されたため、複合免疫療法を選択した。

初回 CT 下針生検の細胞診では「肺腺癌疑い」のため、後日に再度 CT 下針生検を行った症例を 1 例経験した (Table 4 の症例 5)。初回針生検の針洗浄液を用いた CP 検査では KRAS (G12C) を検出することができた (その時の細胞診断は肺腺癌疑い)、検体組織にはがん細胞が含まれていなかったためマルチ遺伝子検査は提出ができなかった。そこであらためて 2 回目の CT 下針生検を行い肺腺癌の確定診断が得られたので、コンパニオン診断である theascreen® KRAS RGQ 検査「キアゲン」を行い、KRAS (G12C) を確認することができた。

考 察

CP 検査は、本邦では ODxTT, Amoy 検査に次ぐ第 3 番目に保険収載された NGS による肺がんマルチ遺伝子

Table 4. Summary of Cases

Case number	Age	Histology	Method	ODxTT	Amoy Test	Lung Cancer Compact Panel™	Decision
Case 1	65	Adeno	Broncho	Negative	-	EGFR (L858R)	EGFR (L858R) by cobas test
Case 2	81	Adeno	Broncho	-	Negative	EGFR (L858R)	EGFR (L858R) by cobas test
Case 3	83	Adeno	CT needle	-	Negative	KRAS (G13D)	Undetermined
Case 4	51	Squamous	CT needle	-	Negative	EGFR (L858R+L718V)	Negative by cobas test
Case 5	1st	Adeno suspected	CT needle	-	-	KRAS (G12C)	-
	2nd	Adeno	CT needle	-	KRAS (G12C)	KRAS (G12C)	KRAS (G12C) by therascreen KRAS test

ODxTT, OncoPrint™ Dx Target Test; Amoy Test, AmoyDx® Pan Lung Cancer PCR Panel Test; cobas test, cobas® EGFR Mutation Test v2.0; therascreen KRAS test, Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR test; Adeno, adenocarcinoma; Squamous, squamous cell carcinoma; Broncho, bronchoscopic biopsy; CT needle, CT-guided needle aspiration biopsy.

検査である。¹³ 本検査の特長は解析する遺伝子を小単位のモジュールに分けて処理し (Table 1),^{8,12,13} 十分な深度でシーケンス解析することで、その検出感度はきわめて良好とされている (Table 2)。^{8,12,13} すなわちターゲットを絞り込んだことで入念にアンプリコンを最適化し、特にアンプリコンサイズを短く調整することで、壊死や保管期間が長いために分解の進んだ検体でも変異検出が可能である。^{8,13} 具体的には解析に必要な DNA および RNA 量は 10 ng 以上とされ、組織内がん細胞の含有率が 2% 以上 (アレル頻度で 1% 以上) であれば正確な測定が可能とされている (従来の遺伝子マルチ検査は 5~10% 以上)。¹³ さらに核酸の保存性に優れた GM 管の開発により、液状検体をそのままあるいは遠沈後に GM 管に入れて解析に提出することができ、その実用性はきわめて良好である。またモジュール単位のマルチプレックス PCR の実施は、モジュールごとに条件を固定して分析性能を示すことからコンパニオン診断の臨床妥当性を評価しやすく、モジュールを追加して既存モジュールとは別途性能評価することが可能である。今後新たに発見された遺伝子異常に対しても、容易に測定系に追加することができる長所をもっている。^{8,13}

当センターは常勤呼吸器内科医が不在のため肺がん全般を呼吸器外科医が担当して診療を行う小規模施設であるが、肺がん非手術例に対しても診断と薬物療法を新規患者で年間 40~50 件ほど取り組んでいる。ただし気管支鏡検査は気管支鏡専門医である免疫内科医師 (HU) と CT 下針生検は放射線医 (MI) にそれぞれ協力を得ているが、手術検体とは異なり生検検体はその採取量に限界があり、従来のマルチ遺伝子検査では解析不能となった症例をしばしば経験してきた。実際、今回の研究期間において、本来はマルチ遺伝子検査に提出予定であったが

提出できなかった件数は 12 件 (11 症例) にも及んだ。最近、植松ら⁷は、進行・再発非小細胞癌で本来は遺伝子変異の情報が必要な症例に対し、気管支鏡などの組織検体を用いて ODxTT による遺伝子解析の結果を得るまでに至った症例は 83 例中 52 例ほどに過ぎず、実臨床における解析成功率の低さを指摘している。その主な理由として採取した組織検体量不足を指摘し、対策として生検採取回数を増やすことや壊死が少ない採取部位と正確なアプローチ法を検討することなどを提案している。^{6,7} また Furuya ら¹⁴は気管支下擦過細胞診検体でも凍結標本ならば核酸保存も良好で遺伝子検査も測定可能と報告しているが、実臨床では凍結標本の取り扱いが困難な場合がある。これに対し細胞診検体を用いた CP 検査では、明らかに遺伝子検査に提出できる症例の割合が向上し、かつその結果を容易に得ることができた。このように細胞診検体を用いた CP 検査は、実臨床では生検検査を受ける患者への侵襲や医療者側のストレスを軽減できるのではないかと考えている。

CP 検査に提出した 56 検体中、2 検体は解析不能であった。いずれも CT 下針生検の検体で、検体採取時の手技や病理細胞診検体を見直したところ、1 例は CT 下針生検中に気胸を併発し 2 回目穿刺が不十分となってしまったこと、他の 1 例は小細胞癌と診断はできたが、大半が壊死組織であったことが原因と推測している (後日に DNA チップ研究所で DNA 量を測定したところ、¹¹ いずれもほぼ 0 ng であった)。検体採取の技術的あるいは腫瘍側の原因で解析不能となることは実臨床では可能な限り避けたいところであるが、気管支鏡検査では ROSE による迅速細胞診でがん細胞の有無を確認しているのに対し、CT 下針生検は必ずしも行っていないため、今後は、体制の改善を予定している。なお胸水・心嚢水

の細胞診検体では解析不能例はなかった。

CP 検査と従来のマルチ遺伝子検査との一致率は、両者とも結果を得られた 40 件中 90% であった。Morikawa ら¹¹ は 99% 以上の一致率を報告しているが、注目すべきは CP 検査が遺伝子異常陽性で、従来の検査では陰性であった 4 件 (4 例) であり、そのうち 2 件 (2 例, Table 4 の症例 1 と 2) は EGFR 遺伝子変異 (L858R) 陽性と報告されたため残余検体を用いてコンパニオン診断であるコバス® EGFR 遺伝子変異検査を行い陽性と確認できたので、1 次治療の EGFR-TKI を投与開始し良好な治療効果を得ている。いずれの症例も採取できた検体量自体が少なく、しかも FFPE 検体の不均一性も関わっているかもしれないが、細胞診検体を用いた CP 検査の長所を活かした症例と考えている。近年、本邦の実臨床における進行非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) の EGFR 陽性率は 38.1% と報告されており、¹⁵ 1 次治療薬の選択に大きく影響することから、遺伝子検査施行率や成功率は重要視されている。^{14,15} 今回の CP 検査では非扁平非小細胞肺癌 43 例中 14 例 EGFR 陽性と判定されその陽性率は 32.6% となるが、当地域では重喫煙者が多いことを考慮すると平均的な頻度と考えている。ちなみに従来のマルチ遺伝子検査では 37 例中 11 例 (29.7%) となり、陽性率では大きく変わらないものの組織検体として提出できなかった陽性症例 1 例も含め計 3 例を EGFR 陽性として診断できたことは臨床的に意義深いと思われる。加えて症例 4 は扁平上皮癌と診断されコンパクト検査上 EGFR 遺伝子変異陽性の症例でコバス® EGFR 遺伝子変異検査を追加したが陽性所見が得られなかったため、現在、1 次治療として複合免疫療法を行っている。EGFR 遺伝子変異陽性の扁平上皮癌は稀ながら報告されているが、¹⁶ 後日に DNA チップ研究所で再解析を実施したところ、¹¹ 同様に陽性と診断されている。CP 検査で検出感度付近にて陽性となった本例が、今後どのような治療経過をたどるか興味深いところである。

症例 5 も CP 検査が高感度である長所を活かした症例である。初回 CT 下針生検時の針洗浄液のみで KRAS (G12C) 陽性結果を得たが、FFPE 検体の組織診ではがん確定には不十分とされたため、再度 CT 下針生検を行いコンパニオン診断検査にて KRAS (G12C) 陽性を確定した症例である。KRAS (G12C) 遺伝子変異は、すでに分子標的薬が使用可能であり、実臨床では重要なバイオマーカーであるが、CT 下針生検は重篤な合併症も起こり得ることから必要以上の穿刺は避けるべきであり、CP 検査では初回生検で診断に十分であったと言える。なお症例 3 は分子標的薬などの治療に結びつく遺伝子異常ではないので、それ以上の検査を行っていない。

今回の CP 検査に関する研究では、単施設の症例検体

数が限られ、しかも ALK 遺伝子やそれ以外の一部のマイナーな遺伝子変異の症例は経験しなかった。従って断言できないが、肺がん遺伝子異常の検出について、細胞診検体を用いた本検査は十分に解析可能であり、しかも従来のマルチ遺伝子検査以上に有用である可能性があると感じてきた。⁹⁻¹² これは核酸保存に優れた GM 管に因るところが大きく、検体処理後のユーザビリティにも優れている。今回、CP 検査のみで検出できた一部の肺がん症例において、この研究期間中はコンパニオン診断ではないため再度確認を要したが、適切な一次治療に結びつけることができたことは貴重な経験であった。すでに Morikawa ら、⁹⁻¹¹ 南ら¹² の報告にもその有用性が示されているが、2023 年 2 月からは「肺がんコンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システム」として保険収載され、¹³ 特に EGFR など 4 種の遺伝子変異に対してはコンパニオン診断が可能となった。肺がん診療の臨床の場において、細胞診検体を用いた解析が可能となったことから、さらに気管支洗浄液¹⁷ や喀痰検体も解析可能となればと期待は大きい。加えて多施設からなる CP 検査の臨床試験 (cPANEL 試験, UMIN000047215) がすでに行われており、本検査の有用性について示されることを期待したい。

結 語

肺がん細胞診検体を用いた CP 検査を実臨床の場に臨床試験として導入し、同時に従来の FFPE 検体を用いたマルチ遺伝子検査の結果について前向きに比較検討を行った。両者の解析一致率は 90% で、従来のマルチ遺伝子検査では検出できなかったが CP 検査では検出できた症例を経験した。FFPE 検体が微量のため解析できなかったが、細胞診検体を用いた CP 検査では解析できた症例も経験し、CP 検査の検出感度が高いことが示された。実臨床における細胞診検体を用いた CP 検査は実用的で、その有用性が大いに期待できると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本研究と論文について、貴重な助言をいただいた奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス領域寄附講座特任教授 加藤菊也先生、細胞診断にご協力いただいた市立東大阪医療センター病理診断科細胞検査士 下村玲子技士、芦村美奈子技士および肺がんコンパクトパネル検査の遺伝子解析で多くのデータの提供にご協力いただいた DNA チップ研究所に深謝します。

なお本研究の成果は、第 116 回日本肺癌学会関西支部学術集会 (2022 年 6 月 25 日, 大阪) にて発表を行った。

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—2022年度版. 東京: 金原出版; 2022.
2. Murakami S, Yokose T, Nemoto D, Suzuki M, Usui R, Nakahara Y, et al. Suitability of bronchoscopic biopsy tissue samples for next-generation sequencing. *Diagnostics*. 2021;11:391.
3. Zhao JJ, Chan HP, Soon YY, Huang Y, Soo RA, Kee ACL. A systematic review and meta-analysis of the adequacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;166:17-26.
4. Takahashi T, Nishio M, Nishino K, Yoshiki Y, Shiraiwa N, Emir B, et al. Real-world study of next-generation sequencing diagnostic biomarker testing for patients with lung cancer in Japan. *Cancer Sci*. 2023 doi: 10.1111/cas.15752.
5. Xie F, Zheng X, Mao X, Zhao R, Ye J, Zhang Y, et al. Next-generation sequencing for genotyping of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2019;108:219-226.
6. Ariyasu R, Uchibori K, Ninomiya H, Ogusu S, Tsugitomi R, Manabe R, et al. Feasibility of next-generation sequencing test for patients with advanced NSCLC in clinical practice. *Thorac Cancer*. 2021;12:504-511.
7. 植松慎矢, 水谷 萌, 伊藤雅弘, 高橋祥太, 藤原直樹, 宮里和佳, 他. 臨床現場におけるオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムの実用性に関する後方視的検討. 肺癌. 2022;62:26-32.
8. Kato K, Okami J, Nakamura H, Honma K, Sato Y, Nakamura S, et al. Analytical performance of a highly sensitive system to detect gene variants using next-generation sequencing for lung cancer companion diagnostics. *Diagnostics*. 2023;13:1476.
9. 森川 慶, 木田博隆, 半田 寛, 西根広樹, 井上健男, 峯下昌道. 気管支鏡検体等の細胞診検体を使用した肺癌コンパクトパネルの有用性. 気管支学. 2022;44:S251.
10. Morikawa K, Kinoshita K, Kida H, Inoue T, Mineshita M. Preliminary results of NGS gene panel test using NSCLC sputum cytology and therapeutic effect using corresponding molecular-targeted drugs. *Genes*. 2022;13:812.
11. Morikawa K, Kida H, Handa H, Inoue T, Saji H, Koike J, et al. A prospective validation study of lung cancer gene panel testing using cytological specimens. *Cancers*. 2022; 14:3784.
12. 南 大輔, 瀧川奈義夫, 多田陽郎, 中島康博, 宮原信明, 水守康之, 他. 細胞診検体を用いた肺癌コンパクトパネルによる次世代シーケンシングの有用性. 肺癌. 2022;62: 989-995.
13. 肺癌コンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システム. <https://www.dna-chip.co.jp/gene/compactpanel>
14. Furuya N, Matsumoto S, Kakinuma K, Morikawa K, Inoue T, Saji H, et al. Suitability of transbronchial brushing cytology specimens for next-generation sequencing in peripheral lung cancer. *Cancer Sci*. 2021;112:380-387.
15. Shimizu J, Masago K, Saito H, Nishino K, Kurata T, Itoh Y, et al. Biomarker testing for personalized, first-line therapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer patients in the real world setting in Japan: a retrospective, multicenter, observational study (the BRAVE study). *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920904522 doi: 10.1177/1758835920904522.
16. Zhuang J, Yu Y, Li Z, Lu S. Efficacy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in targeted therapy of lung squamous cell carcinoma patients with EGFR mutation: a pooled analysis. *Oncotarget*. 2017;8:53675-53683.
17. Roncarati R, Lupini L, Miotto E, Saccenti E, Mascetti S, Morandi L, et al. Molecular testing on bronchial washings for the diagnosis and predictive assessment of lung cancer. *Mol Oncol*. 2020;14:2163-2175.