

EGFR 遺伝子変異率を基にしたバイオマーカー検査 の適正性に関するアンケート調査（第一報）

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

清水 淳市、荒金 尚子、後藤 功一、阪本 智宏、里内 美弥子、枝園 和彦、須田 健一、

宗 淳一、朝重 耕一、畑中 豊、松本 慎吾、三窪 将史、谷田部 恭、横内 浩、豊岡 伸一

I. はじめに

肺癌においては EGFR 遺伝子変異をはじめとして有効な薬剤があるドライバー遺伝子変異の検出が患者の治療方針に大きく影響することは論を待ちません。EGFR 遺伝子変異に対する検査法はシングルプレックスからマルチ検査まで複数の検査系が登場しておりそれぞれ特徴があり、検査用の検体については注意が必要な場合があります。日本肺癌学会バイオマーカー委員会では、検査の手引きなどを公開して最適なバイオマーカー検査の普及を目指してきました。しかし一方、バイオマーカー検査が適切に実施できているかについては、これまで全国規模の評価は行われておりません。このため今回、EGFR 変異率を基にしたバイオマーカー検査の適正性に関する調査を実施することといたしました。

日本肺癌学会バイオマーカー委員会では、EGFR 遺伝子変異は非小細胞肺癌において最も頻度が高い遺伝子変異であり、各施設内で検査法が変わったことによる EGFR 遺伝子変異検出率の差異を調査することで、適切に (EGFR) 遺伝子検査が行われているかどうかを推測したいと考えました。そこで、具体的には、日本肺癌学会より EGFR 遺伝子変異の検出率について、一定の肺癌症例が集積している全国のがん拠点病院 (345 施設) を対象にアンケート調査への協力を依頼しました。今回はその第一報として、集積データの一次解析結果を公表します。

本データからは、本邦肺癌症例における EGFR 遺伝子検査の全体像や EGFR 遺伝子変異のおおまかな陽性率が見えてきますが、一方、EGFR 遺伝子変異の陽性率が極端に低い施設や高い施設については、検査提出に関する患者選択をはじめとするさまざまな要因が考えられます。このため今後、これらの施設には個別にご連絡・ご照会をさせて頂き、その結果もふまえたより詳細な第二報をご報告する予定としています。本調査の意義をご理解くださり、引き続き調査にご協力くださいますようお願い申し上げます。

II. 調査内容

対象期間：2022 年 1 月～12 月

- Single CDx(cobas® EGFR 変異検出キット v2.0・therascreen® EGFR 変異検出キット RGQ「キアゲン」・その他) (以下単一)、AmoyDx®肺癌マルチ遺伝子検査 PCR パネル (以下 Amoy)、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx (OM) について
 - それぞれの検査数
- それぞれの検査における EGFR 遺伝子変異陽性率
 - 何らかの変異あり/野生型/その他、検出不能等
- それぞれの検査における組織型の割合
 - 腺癌/非腺癌
- それぞれの検査における検査不能症例の割合
 - 検査不能/その他
- 検査法について：院内/外注検査の別、扁平上皮癌における遺伝子検査のポリシーについて (自由記載によるコメント)

※ EGFR 変異は uncommon mutation も含む何らかの変異が検出された場合を陽性とする

※ 年間検査件数の多い施設については、検査件数 200 例 (基本的に連続症例でお願いします) までのデータ入力でもよいものとする

※ 組織型・検体種別の確認が難しい場合は、すべてを含む件数で非扁平上皮癌・生検検体に記載してもよい

※ EGFR 変異の L858R もしくは Del19 のいずれかが検査不能で他方が陰性であった場合は検査不能に分類する (逆に、L858R 変異ありで、Ex19Del 不明の場合は、L858R に分類)

III. 結果

EGFR 遺伝子変異検査状況についてアンケート調査を依頼した 345 施設のうち 199 施設より回答を得ました (2 施設については回答に不備あり、検査の詳細データは 197 施設)。検査法については 197 施設から回答を得ました。

1. 検査法について (表 1)

回答 197 施設

検査の実施状況を示します。いずれも外注での検査が主でした。

表 1. 検査法について、院内・外注の別

	EGFR 単一	Amoy	OM
院内	21	8	4
外注	169	182	191
併存	3	1	0
未実施	4	6	2
総計	197	197	197

扁平上皮癌での検査ポリシー (表 2)

表 2. 扁平上皮癌での検査ポリシー

Sq ポリシー	施設数	割合
すべての症例で実施	62	31.3%
生検検体はすべての症例で実施	32	16.2%
背景因子を考慮して実施	101	51.0%
未回答	3	1.5%
総計	198	100.0%

2022 年の分子診断検査として、扁平上皮癌に対して半数の施設が背景因子によって実施したと回答しました。2023 年の肺癌診療ガイドラインより非小細胞肺癌に対する分子診断について、組織型別の記載がなくなったことにより現在は検査しているという施設もありました。また、背景因子として間質性肺炎や PS など分子標的治療薬の対象になりがたい場合に検査を実施していないという施設がありました。

2. 詳細報告の有無（表3）

EGFR 遺伝子変異検査結果は 199 施設から報告されました。
 組織型・検体の別を区別して報告した施設は 144 施設でした。
 組織型、検体種別を分けずに報告した施設が 16 施設でした。
 外科のデータのみを報告している施設も 6 施設ありました。

表3. 詳細報告の有無（組織型（NonSq/Sq）、検体（生検/手術検体））

提出状況	施設数
すべての情報あり	144
全体のデータのみ	16
外科のみ	4
組織型区別なし・検体区別あり	11
組織型区別なし・外科のみ	2
内科のみ	22
総計	199

※区別して報告しない場合は NonSq/生検検体の結果として報告されました

3. 提出件数と EGFR 遺伝子変異陽性率（199 施設、図1）

全体の提出件数は 18194 件、陽性数 4873 件、陽性率は 26.8%でした。

非扁平上皮癌は 15521 件、陽性数 4803 件、陽性率 30.9%

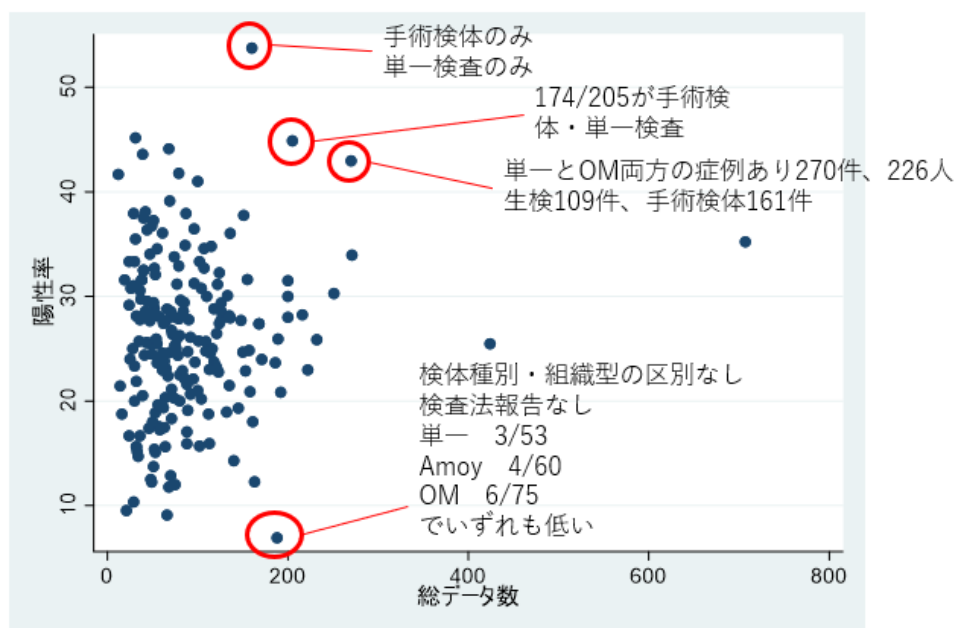
扁平上皮癌は 2673 件、陽性数 70 件、陽性率 2.6%

陽性率が高い施設は、手術検体・単一検査が主でした。

一部に検査数が多いにも関わらず、陽性率が低い施設が見られました。

検査数：7 例～707 例 中央値 75 例

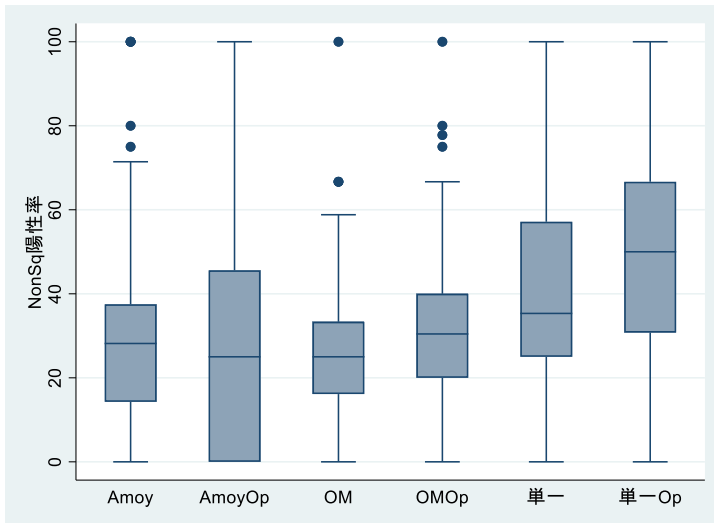
図1. 提出検査数と EGFR 遺伝子変異陽性率



4. 検査・検体別の EGFR 遺伝子変異陽性率

全施設でみると、検査法によって陽性率が0%もしくは100%のものがみられました（図2）。

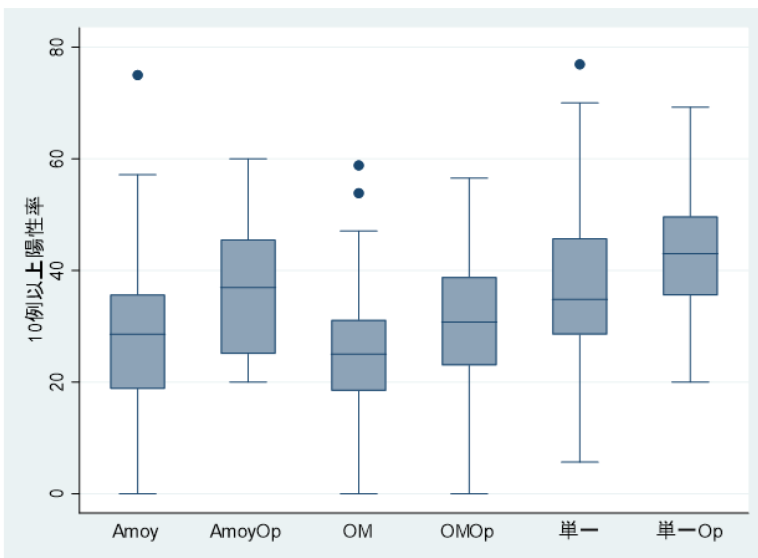
図2. 全施設、NonSqにおける検査別のEGFR遺伝子変異陽性率



（中央の線は中央値、箱は25%-75%、上下の線は最大値・最小値、ドットは外れ値を示します）

検査症例数が少ない施設ではバラつきによって陽性率が大きく変動する可能性があるため、検査提出10例以上の施設に限定して検討すると、図3となりバラつきの範囲が小さくなりました。

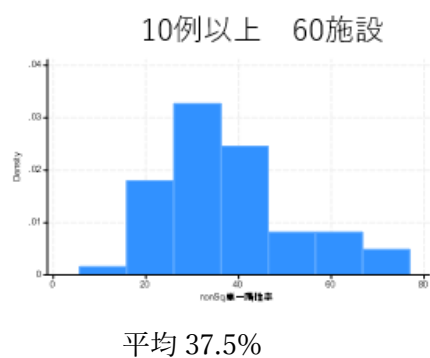
図3. 検査提出10件以上の施設におけるNonSq、検査別のEGFR遺伝子変異陽性率



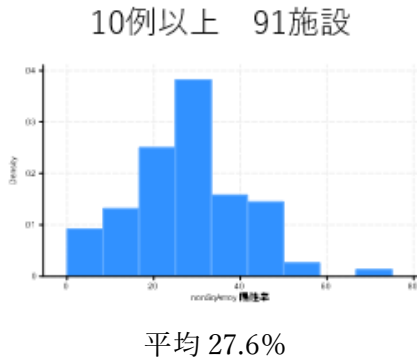
検査提出 10 件以上に限定して、検体種別（生検または手術検体）、検査法別に EGFR 遺伝子変異陽性率毎に施設数をプロットすると図 4 のようになりました。この結果から読み取れることとしては、①同一検体種別であれば検査法によって EGFR 遺伝子変異陽性率の施設分布は大きくは変わらないこと、②少数施設ではあるが、検体提出数が多くても EGFR 遺伝子変異陽性率が極端に低い施設があること、③手術検体では生検検体よりも EGFR 遺伝子変異陽性率が高い傾向にあること、などが挙げられました。

図 4. 検査提出 10 件以上の施設における EGFR 遺伝子変異陽性率

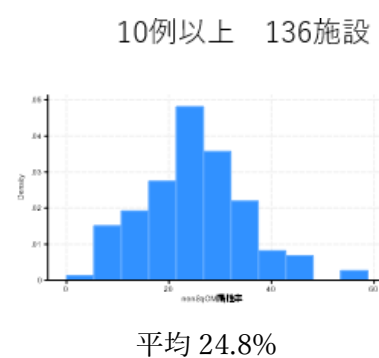
① 生検検体（単一検査）



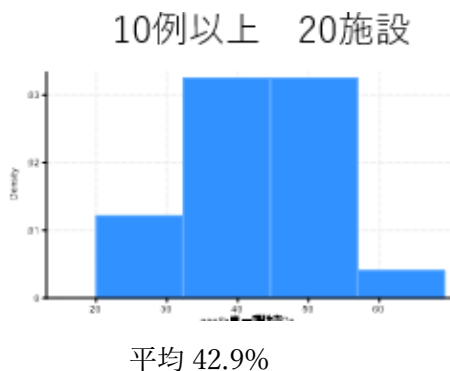
② 生検検体（Amoy）



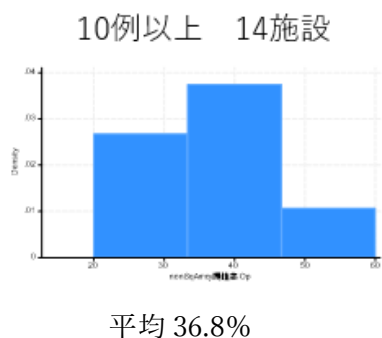
③ 生検検体（OM）



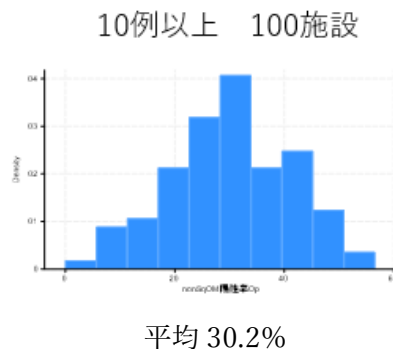
④ 手術検体（単一検査）



⑤ 手術検体（Amoy）



⑥ 手術検体（OM）



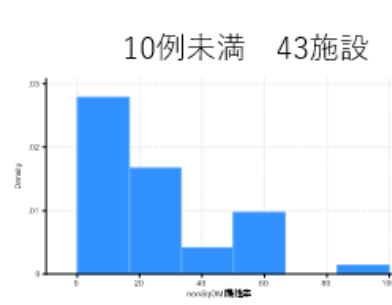
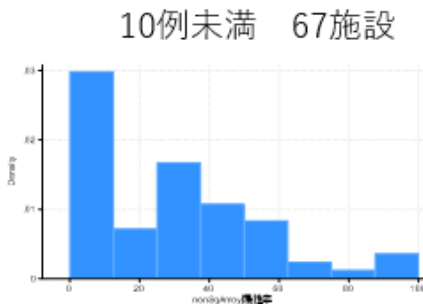
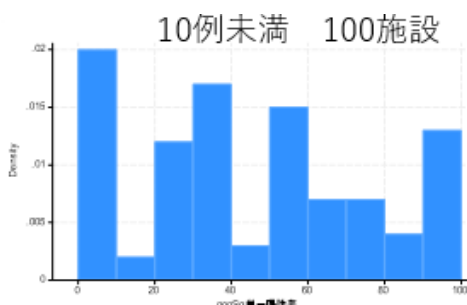
一方、検査提出が10例未満の施設では、この分布は下記図5のようになり、より陽性率の低い施設が目立つ印象です。これは、単に by chance によるバラつきである可能性がある一方、検体提出が少ない施設では検体の取り扱いや検査提出の仕組みが安定していない可能性もあり、今後、必要に応じて個別調査をお願いさせて頂く可能性があります。

図5. 検査提出10例未満の施設におけるEGFR遺伝子変異陽性率

① 生検検体（単一検査）

② 生検検体（Amoy）

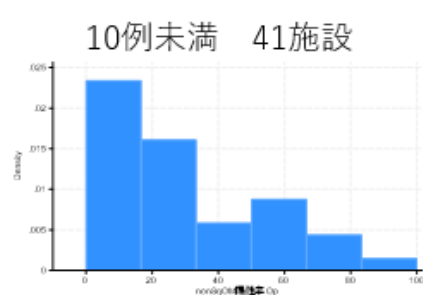
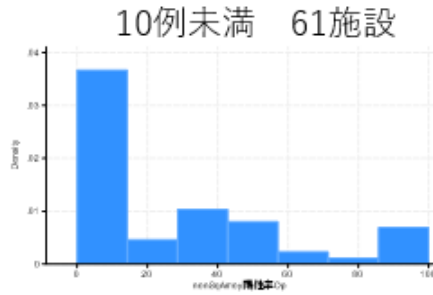
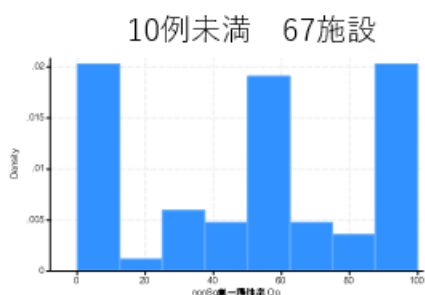
③ 生検検体（OM）



④ 手術検体（単一検査）

⑤ 手術検体（Amoy）

⑥ 手術検体（OM）



※ 各検査の詳細について、VI. 追加情報として掲載しました。

IV. まとめ

EGFR 遺伝子変異の陽性率を指標として、非小細胞肺癌における分子診断が適切に実施されているかを推測することを目的としてアンケート調査を行い199施設（18194検体）からの回答を得ました。区別なしを含む非扁平上皮癌では陽性率は30.9%、扁平上皮癌では2.6%でした。今回、検体種別・検査種別および検体提出数別でのデータを公表しましたが、陽性率が低い施設や低い検査法ではさまざまな理由が考えられ、これらの個別調査が必要と考えます。個別調査を経た上で、改善が必要と考えられる場合には、その要因を明らかにすることで、バイオマーカー検査のさらなる適正化につながればと考えています。個別調査の結果もふまえた追加報告も予定しています。

V. 協力施設（順不同）

がん研宄病院	香川大学医学部附属病院	船橋市立医療センター	福山医療センター	岡山赤十字病院	熊本赤十字病院
埼玉医科大学国際医療センター	大阪医科大学病院	徳島大学病院	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院	鳥取県立中央病院	福岡県済生会福岡総合病院
東北大学病院	岐阜県総合医療センター	近畿大学奈良病院	三重大学医学部附属病院	関東労災病院	順天堂大学医学部附属麹町病院
東京医科大学	九州大学病院	福岡大学病院	筑波メディカルセンター病院	大坂南医療センター	浜田医療センター
岡山大学	埼玉県立がんセンター	安城厚生病院	茨城県立中央病院、茨城県地域がんセンター	市立福知山市民病院	山形大学医学部附属病院
藤田医科大学病院	青森大学	日立総合病院	日本赤十字社長崎厚健病院	宇治徳洲会病院	香川労災病院
和歌山県立医科大学附属病院	札幌医科大学呼吸器外科	市立伊丹病院	済生会寺治病院	九州病院	京都第二赤十字病院
大阪市立総合医療センター	高知医科大学センター	筑波大学附属病院	信州大学医学部附属病院	愛知医科大学病院	公立福岡病院
名古屋大学医学部附属病院	岩手県立中央病院	岐阜市民病院	小牧市民病院	日本赤十字社医療センター	徳山中央病院
国立がん研究センター中央病院	旭川医科大学	国立病院機構災害医療センター	広島市立北部医療センター安佐市民病院	国立病院機構長崎医療センター	産業医科大学
近畿大学病院	福井赤十字病院	KKR札幌医療センター	砂川市立病院	岡山医療センター	長崎大学病院
神戸大学医学部附属病院	神戸市立医療センター中央市民病院	愛知がんセンター病院	市立国領病院	長野赤十字病院	名古屋医療センター
兵庫医科大学病院	広島市民病院	自治医科大学附属さいたま医療センター	佐賀県市総合医療センター	青森県立中央病院	弘前大学医学部附属病院
日本赤十字社和歌山医療センター	横濱市共済病院	厚生連福岡病院	札幌厚生病院	東京大学医学部附属病院	藤沢市民病院
東海大学医学部付属八王子病院	県立多治見病院	徳島県立中央病院	陶生病院	昭和大学藤が丘病院	川崎医科大学附属病院
北里大学病院	済生会熊本病院	いまいれ総合病院	群馬県立がんセンター	高松赤十字病院	鳥取県立厚生病院
奈良県立医科大学附属病院	東京医科大学茨城医療センター	千葉労災病院	津島中央病院	亀田総合病院	滋賀医科大学附属病院
大阪国際がんセンター	福岡医科大学病院	東京医療センター	広島大学病院	佐賀県立中央病院	京都府立医科大学附属病院
倉敷中央病院	JA尾道総合病院	大分大学医学部附属病院	小樽市立病院	長野市立病院	岩津中央病院
新潟大学医学部総合病院	四国がんセンター	京都大学	一宮市立市民病院	新潟県立大学	
北海道がんセンター	北里米大学	愛知大学医学部附属病院	王子総合病院	新潟県立病院	
岩手医科大学	北海道大学病院	姫路三万原病院	京都市立病院	兵庫県立淡路医療センター	
東京慈恵会医科大学附属病院	東京医科大学八王子医療センター	岐阜大学病院	日本油麻総合病院	兵部中央病院	
名古屋市立大学病院	天理よろづ相談所病院	手稲区仁倉病院	市立札幌病院	旭川厚生病院	
聖マリアンナ医科大学病院	水戸医療センター	福島県立医科大学	栃木県立がんセンター	小松市民病院	
京都桂病院	神鋼記念病院	日本医科大学千葉北総病院	福山市民病院	九州中央病院	
熊本大学病院	泉野医療センター	千葉大学医学部附属病院	石巻赤十字病院	鳥取県立中央病院	
大曲厚生医療センター	岡山県立中央病院	千葉医療センター	香川県立中央病院	高知大学医学部附属病院	
国立がん研究センター東病院	湘南鎌倉総合病院	済生会宇都宮病院	群馬大学医学部附属病院	鳥取県立中央病院	
日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第一病院	土浦協同病院	名古屋市立大学医学部附属西都医療センター	鳥取大学医学部附属病院	福井県済生会病院	
岩園医療センター	山口大学医学部附属病院	北九州市立医療センター	呉医療センター	埼玉県済生会川口総合病院	
兵庫県立がんセンター	横浜市立市民病院	大阪大学医学部附属病院	福岡和白病院	浜松医科大学医学部附属病院	
県立広島病院	和泉市立総合医療センター	鹿児島大学病院	恵徳会札幌病院	大分県立病院	
国立国際医療研究センター	東京医科大学歯科大学病院	横浜労災病院	泉立青島病院	鹿津赤十字病院	
板橋病院	海南病院	東京歯科大学市川総合病院	金沢大学附属病院	浜の町病院	
順天堂大学附属順天堂医療	豊城大学医学部附属病院	佐賀大学医学部附属病院	岡山済生会総合病院	福岡赤十字病院	

VI. 追加情報

補表1. NonSqにおける検査別の詳細情報

		生検検体（検体区別なしを含む）			手術検体		
		単一	Amoy	OM	単一	Amoy	OM
施設数		160	158	179	87	75	141
検査数		2687	2476	4794	1550	726	3173
10件以上実施の施設	施設数	60	91	136	20	14	100
	陽性率 平均	37.5%	27.6%	24.8%	42.9%	36.8%	30.2%
	陽性率 標準偏差	15.0%	13.1%	10.3%	10.6%	12.6%	11.3%
	平均-標準偏差（閾値）	22.5%	14.5%	14.5%	32.3%	24.2%	18.9%
	閾値未満の施設数（割合）	8 (13.3%)	14 (15.4%)	23 (16.9%)	3 (15%)	2 (14.3%)	17 (17%)
10件未満の施設で閾値未満の施設数（割合）		25 (25%)	31 (38.8%)	18 (41.9%)	20 (29.9%)	32 (52.5%)	16 (39.0%)

<単一検査・生検>

単一検査は160施設（2687件）において行われましたが、提出検体数が10例未満の施設が100施設と多くみられました。10例未満と（図5. ①）と10例以上（60施設、図4. ①）に分けたところ、10例以上の施設においては、0%もしくは100%の施設がなくなりました。10例以上検査を実施した60施設での平均は37.5%（標準偏差15.0%）でした。平均値-標準偏差=22.5%より低い陽性率を示した施設は8施設（13.3%）でした。10例未満の提出数の100施設においては、22.5%より低い施設は25施設（25%）と多くみられました。単一検査においては特に検査数が少ない施設では、AmoyやOMで遺伝子変異が見られなかった場合の再検査や、EGFR-TKI後の耐性変異検索で用いられていると推測されます。

組織型の区別を行って報告された51施設では、NonSqにおける単一検査の陽性率は平均で38.4%（標準偏差16.2%）、組織型の区別を行っていない9施設の平均31.7%（標準偏差16.2%）であり、組織型の区別を行っていない施設においては、NonSqのデータに扁平上皮癌を含んでいるために陽性率が低くなっている可能性があると考えられました。

検査不能と報告された件数は26件（1.0%）でした。

<Amoy・生検>

Amoyは158施設（2476件）で行われました。10例未満は67施設（図5. ②）、10例以上が91施設（図4. ②）でした。10例以上の91施設におけるEGFR陽性率は平均27.6%（標準偏差13.1%）でした。平均-標準偏差=14.5%未満の施設は、10例未満の67施設中31施設（38.8%）、10例以上の91施設中14施設（15.4%）でした。Amoyにおいては、10例以上提出している施設でも陽性率0%の施設が2施設見られました。研究用の検査でEGFR遺伝子変異以外の治療対象となる遺伝子変異が見つかった患者（EGFR遺伝子変異陰性）に対して、コンパニオン診断薬での診断を目的としてAmoyを実施している症例が含まれていると推測します。しかし、検体提出数が少ない施設では陽性率が低い施設が多く、単一検査と比較しても陽性率が低い傾向が見られており、提出検体の質については注意が必要であると考えます。

組織型を区別して報告した79施設に限ると、陽性率は平均28.8%（標準偏差12.3%）でした。

検査不能と報告された件数は22件（0.9%）でした。

<OM・生検>

OMは179施設(4794件)で実施されていました。10例未満が43施設(図5.③)、10例以上が136施設(図4.③)でした。10例以上の136施設におけるEGFR陽性率は平均24.8%(標準偏差10.3%)でした。平均-標準偏差=14.5%未満の施設は、10例未満の43施設中18施設(41.9%)、10例以上の136施設中23施設(16.9%)でした。10例以上の施設で陽性率0%は1施設でした。Amoyと同様に、研究用の検査でEGFR遺伝子変異以外の治療対象となる遺伝子変異が見つかった患者(EGFR遺伝子変異陰性)に対して、コンパニオン診断薬での診断を目的としてOMを実施している症例が含まれていると推測します。しかしAmoyと同様に、検体提出数が少ない施設では陽性率が低い施設が多く、単一検査と比較しても陽性率が低い傾向が見られており、提出検体の質については注意が必要であると考えます。

組織型を区別して報告している119施設に限ると、陽性率は平均25.0%(標準偏差10.4%)でした。検査不能と報告された件数は146件(3.0%)でした。

<手術検体での結果>

ここまでは、生検もしくは検体種を区別していない施設の結果でした、以下に手術検体での報告結果を示します。検体数は、単一検査で87施設(10例以上20施設)、Amoyで75施設(10例以上14施設)、OMで141施設(10例以上100施設)でした。OM以外は検査数が少なく症例を絞って実施されていると考えられます。10例以上を提出した施設での陽性率平均はそれぞれ42.9%、46.9%、30.2%であり、生検検体の37.5%、27.6%、24.8%と比較すると高い傾向が見られまし。より早期の非小細胞肺癌において、EGFR遺伝子変異の陽性率が高い傾向が報告されていますが、検体量が少ない生検検体では偽陰性となる可能性が懸念されます。外科検体においても陽性率が低い施設は見られ、症例選択の要因以外に、手術検体の処理(固定までの常温保存、過固定、腫瘍内部の固定不足)について確認が必要です。

<単一・手術、図4.④、図5.④>

87施設(1550件)で実施されました。

10例以上の20施設での平均42.9%(標準偏差10.6%)。平均-標準偏差=32.3%未満の施設は、10例未満の67施設中20施設(29.9%)、10例以上の20施設中3施設(15%)でした。

検査不能と報告された件数は6件(0.4%)でした。

<Amoy・手術、図4.⑤、図5.⑤>

75施設(726件)で実施されました。

10例以上の14施設での平均46.9%(標準偏差6.9%)。平均-標準偏差=24.2%未満の施設は、10例未満の61施設中32施設(52%)。10例以上の14施設中2施設(14.3%)でした。生検と同様に、他の遺伝子変異を確認する目的で用いられている例が一定数含まれていると考えられます。

検査不能と報告された件数は0件(0%)でした。

<OM・手術、図4.⑥、図5.⑥>

141施設(3173件)で実施されました。

10例以上の100施設での平均30.2%(標準偏差11.3%)。平均-標準偏差=18.9%未満の施設は、10例未満の41施設中16施設(39.0%)、10例以上の100施設中17施設(17%)でした。組織型を区別して報告している92施設では、平均30.7%(標準偏差11.3%)でありました。

検査不能と報告された件数は37件(1.2%)でした。