

## Article

**Detection of Overlooked Rare EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Cancer Using Multigene Testing.**

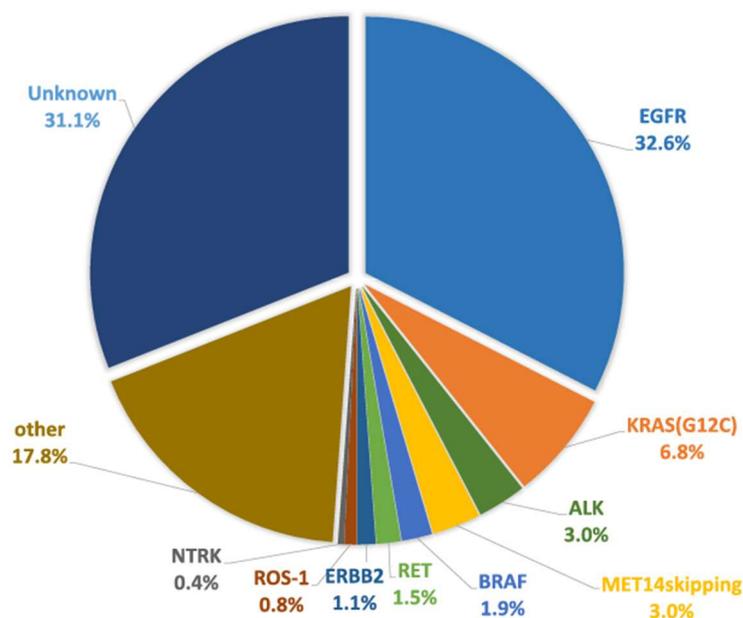
Shiraishi N, Takahama T, Sakai K, et al. Thoracic Cancer. 2025 Feb;16(3):e70007.

はじめに：ドライバー遺伝子変異は分子標的治療に大きく関わるため、もれなく拾い上げることが必要であるが、まれな変異パターンの場合見逃すことがある。著者らは日本でよく使われている Oncomine Dx Target Test Multi CDx System (ODxTT)がdruggableなEGFR遺伝子変異をどの程度見逃しているか検討した。418例の非小細胞肺癌に対し自施設にてODxTTがまず施行されていた。その背景をTable 1に示す。267例が腺癌であり、それらの遺伝子変異の有無をFigure 1に示す。さらに同定されたEGFR遺伝子変異の詳細をTable 2にしめす。ODxTTでは82例 (31.1%)において遺伝子変異が同定されなかった。その82例のBAM (binary alignment map) fileを用いてEGFR exon18-21の遺伝子変異を再調査した。結果として10例で遺伝子変異がみつかった。Exon19での変異が6例、18での変異が4例、その内訳をTable 3に示す。Clinvarでは4例がPathogenic, 3例がdrug response, 3例がno registrationであった。それらの遺伝子異常を他の検査で再検したところ、シングルEGFR検査のCobasでは3例、肺癌コンパクトパネルでは6例できたが、Amoyでは1例も同例出来なかった。5例に対し、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬が導入され、3例はPR, 1例はSD, 1例はPDであった。

まとめ：ODxTTにおいてカバーしていないEGFR遺伝子変異がある程度認められた(12.2%)。ゆえに著者らはCGP検査が早く導入されるべきだと述べている。

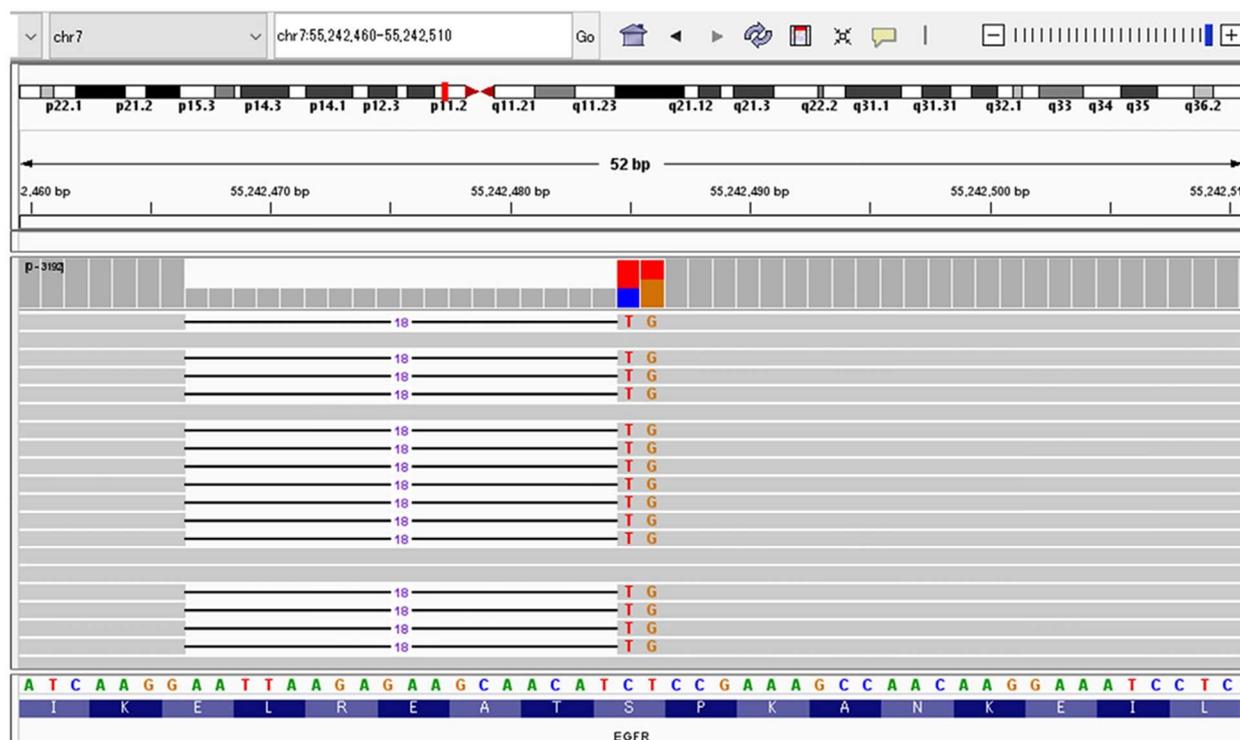
**TABLE 1** | Patient characteristics.

		Total n = 418	
Median age (range)		73 (29–93)	
Sex, n (%)	Male	282 (67)	
	Female	136 (33)	
Histology, n (%)	Adenocarcinoma	205 (49)	
	NSCLC favor Adenocarcinoma	62 (15)	
	Squamous cell carcinoma	61 (15)	
	NSCLC favor Squamous cell carcinoma	37 (9)	
	NOS	42 (10)	
	Other	11 (3)	
Sample, n (%)	TBB	191 (46)	
	EBUS-TBNA	70 (17)	
	CTGNB	16 (4)	
	Pleura biopsy	16 (4)	
	Cell block	8 (2)	
	Surgical resection, primary	84 (20)	
	Surgical resection, metastasis	33 (8)	

**FIGURE 1** | Driver mutations in *EGFR* detected using ODxTT in adenocarcinoma ( $n = 264$ ).**TABLE 2** | Details of the EGFR mutations detected by the ODxTT.

Genotypes	Subtypes			n	
EGFR	L858R	Exon 19 deletion	c.2235_2249delGGAATTAAGAGAAGC	COSM6223	14
			c.2236_2250delGAATTAAGAGAAGCA	COSM6225	10
			c.2237_2251delAATTAAGAGAAGCAA	COSM12678	4
			c.2240_2254delTAAGAGAAGCAACAT	COSM12369	3
			c.2240_2257delTAAGAGAAGCAACATCTC	COSM12370	2
			c.2237_2255delAATTAAGAGAAGCAACATCinsT	COSM12384	2
			c.2239_2251delTTAAGAGAAGCAAinsC	COSM12383	1
	Exon 20 Insertion		L861Q		1
			L861Q + G719S		1
			G719A + E709A		1
			G719A + E709K		1
			G719A + S768I		1
			T790M		1

Abbreviation: EGFR, epithelial growth factor receptor.



**FIGURE 2** | BAM data for *EGFR* exon 19 deletion (p.E746\_S752delinsV) displayed in IGV. The chr7:55242400–55242500 region in case 9 was visualized using IGV. Although the patient tested negative, a deletion was observed.

**TABLE 3** | Details of the overlooked *EGFR* mutations.

	AA mutation	CDS mutation	VAF(%)	SEX	Age	Smoking	ClinVar	COSMIC ID	Other assay	TKI response
Case 1	p.E709_T710delinsD	c.2127_2129del	25.1	Male	71	Ex-smoker	Pathogenic	COSM51525	Cobas:× LCCP:× Amoy:×	—
Case 2	p.E709_T710delinsD	c.2127_2129del	32.3	Male	65	Current smoker	Pathogenic	COSM51525	Cobas:× LCCP:× Amoy:×	—
Case 3	p.E709_T710delinsD	c.2127_2129del	48.9	Male	50	Ex-smoker	Pathogenic	COSM51525	Cobas:× LCCP:× Amoy:×	Afatinib PD
Case 4	p.E709_T710delinsD	c.2127_2129del	38.1	Female	48	Never	Pathogenic	COSM51525	Cobas:× LCCP:× Amoy:×	Investigational EGFR-TKI SD
Case 5	p.E746_T751delinsV	c.2237_2252delinsT	26.6	Female	43	Current smoker	No registration	COSM12386	Cobas:○ LCCP:○ Amoy:×	Osimertinib PR
Case 6	p.T751_I759delinsN	c.2252_2276delinsA	51.1	Female	56	Never	No registration	COSM96856	Cobas:× LCCP:○ Amoy:×	—
Case 7	p.S752_I759del	c.2253_2276del	6.2	Female	72	Never	Drug response	COSM13556	Cobas:○ LCCP:○ Amoy:×	—
Case 8	p.E746_T751delinsV/P	c.2237_2251delinsTTC	22.8	Male	65	Ex-smoker	Drug response	COSM18421	Cobas:× LCCP:○ Amoy:×	Osimertinib PR
Case 9	p.E746_S752delinsV	c.2237_2256delinsTG	60.7	Female	80	Ex-smoker	No registration	COSM674057	Cobas:× LCCP:○ Amoy:×	—
Case 10	p.E746_P753delinsVS	c.2237_2257delinsTCT	28.8	Male	73	Ex-smoker	Drug response	COSM18427	Cobas:○ LCCP:○ Amoy:×	Osimertinib PR

Note: EGFR-TKI not administered.