▽<mark>2</mark>018.12.16 AMED小杉班 班会議

# 海外視察報告 2018.8-2018.11

高嶺恵理子 • 松川愛未



## 本日のアジェンダ

- 1. オーストラリア視察:HGSA参加
- 2. アメリカ視察 (1):NSGC参加 Tumor Testingに関するヒアリング
- 3. アメリカ視察 (2): 施設見学
  - Seattle Cancer Care Alliance (Seattle)
  - Ridley-Tree Cancer Center (Santa Barbara)



## 2017.12-2018.11 海外視察の概要



- のべ日数:53日間
- **視察先:6か国 (18施設+2施設) アメリカ**(12施設+2施設, NSGC), イギリス(2施設), オーストラリア(HGSA), フランス(3施設)
  スペイン(1施設), イタリア(1施設)
- **面談人数:139人 アメリカ 78**人**+ 19人**(61人**+17人**), イギリス 11人(10人), フランス 9人(5人)
  スペイン 7人、イタリア 10人、**オーストラリア 5人(3人**) ※(1) 内は遺伝カウンセラーの数



## HGSA参加報告

松川愛未



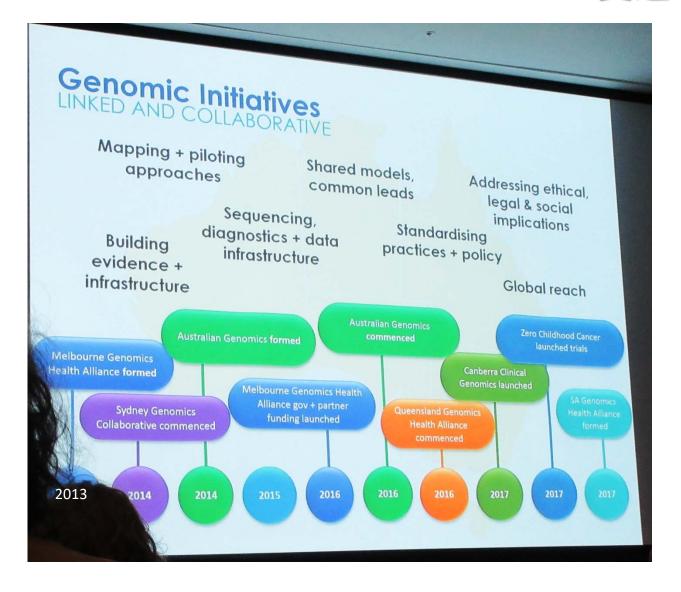


# the 42nd Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting - Overview -

- **新生児スクリーニング**(新生児マススクリーニング, Carrier Testing)に対し 政府が国策として予算配分
  - オーストラリアにおける新生児スクリーニングの歴史を振返るセッション
  - Clinical Geneticist, Genetic Counsellor, Lab scientistなどによるパネルディスカッション
  - 患者家族が登壇し新生児スクリーニングの重要性を訴えるセッション
- Australian Genomics Health Allianceが中心となり、州と国が協力して National Health Genomic Policyを提示
  - Classificationのルール, 用語, ICフォーム, データベースなど,これまで州や地域のGenetic Allianceごとであったが、これらを含めたGenomic Medicine全体の国レベルでの統一化を図る, "Genome"時代に対応しようという流れ
  - Australian Genomics Health Allianceに勤めるGenetic Counsellorによる口頭発表, ポスター発表が多数



### Australian Genomics Health Allianceの変遷



それぞれの州/地域で"Genomics Alliance"が2013年ごろから立ち上がった



### **Australian Genomics Health Alliance**

### 80の遺伝医療機関・研究施設が参加

Northern Territory

Royal Darwin Hospital

#### **National Partners**

Australian Genome Research Facility BioGrid Australia Bioplatforms Australia Mito Foundation National Computational Infrastructure Rare Cancers Australia Rare Voices Australia

#### **International Partners**

Baylor College of Medicine Broad Institute of MIT and Harvard Genomics England Global Alliance for Genomics and Health Global Genomic Medicine Collaborative UCL Great Ormond Street Institute of Child Health

#### Queensland

Diamantina Institute Genetic Health Oueensland Gold Coast Hospital\* Nambour General\*

Princess Alexandra Hospital QIMR Berghofer Medical Research Institute

Wesley Hospital

**Oueensland Genomics Health Alliance** Institute for Molecular Bioscience Queensland University of Technology Lady Cilento Children's Hospital Royal Brisbane and Women's Hospital The Australian eHealth Research Centre (CSIRO)

Pathology Queensland The University of Queensland

#### **Peak Professional Bodies**

Human Genetics Society of Australasia The Royal College of Pathologists of Australasia

#### Western Australia

Fiona Stanley Hospital Genetic Services of Western Australia Harry Perkins Institute of Medical Research

Australian

Genomics

King Edward Memorial Hospital Princess Alexandra Hospital Princess Margaret Hospital Royal Perth Hospital Sir Charles Gairdner Hospital Telethon Kids Institute The University of Western Australia

#### South Australia Centre for Cancer Biology Flinders Medical Centre

Royal Adelaide Hospital SA Pathology SAHMRI The University of Adelaide

University of South Australia Women's and Children's Hospital

#### **New South Wales**

Blacktown Hospital\* Border Medical Oncology\* Centre for Genetics Education Children's Cancer Institute Australia Children's Medical Research Institute Prince of Wales Hospital Garvan Institute of Medical Research - Kinghorn Cancer Centre Kinghorn Centre for Clinical Genomics Genome.One

Liverpool Hospital Macquarie University & AIHI Nepean Hospital NSW Health Pathology Royal Hospital for Women Royal Prince Alfred Sydney Children's Hospitals Network The University of Sydney Hunter Genetics University of New South Wales John Hunter Children's Hospital Westmead Hospital

#### **Australian Capital Territory**

Canberra Hospital The Australian National University

#### Victoria

Austin Health Royal Melbourne Hospital Florey Institute The Alfred Geelong Hospital\* The Royal Children's Hospital

Melbourne Genomics Health Alliance The University of Melbourne

Monash University Victorian Comprehensive Cancer Centre Murdoch Children's Research Institute Walter and Eliza Hall Institute

Peter MacCallum Cancer Centre

Bendigo Hospital\* South West Health Care Warrnambool\*

Melbourne Bioinformatics The Royal Women's Hospital Monash Health Victorian Clinical Genetics Services

\* Flagship specific site SUPER WGS: Cancers of Unknown Primary

Over the course of our five-year research grant, we aim to make Australia a global leader in genomic medicine by providing the best evidence and policy advice to governments, state agencies, hospitals and health providers. By seamlessly and sustainably integrating genomic

**Tasmania** 

Royal Hobart Hospita





### National Health Genomic Policy [概念図]

#### Program 1



National diagnostic & research network

Driving a coordinated & sustainable system for genomic healthcare

### Program 2



National approach to data federation & analysis

Establishing standards & processes to capture and use genomic & clinical data

### Program 3



Evaluation, policy & ethics

Building evidence for scalable, sustainable and equitable genomic healthcare

#### Program 4



Workforce & education

Mapping workforce education & training needs for effective delivery of genomic healthcare

### Rare Disease Flagships

Existing Activities

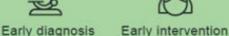
#### Cancer Flagships

Clinically driven Patient focused Enabling research

Clinical Outcomes













Precision therapy



confidence

**Analysis** 

To provide a strong, ethically informed evidence base for applying genomics to clinical practice

**Policy** 

Practical strategies to inform Australian health system planners and policy makers



IF: Variant Classification
Data sharing

Program 3

IF: Patient side Education

Program 4

### Program 1



National diagnostic & research network

Driving a coordinated & sustainable system for genomic healthcare

Program 2

National approach to data federation & analysis

Establishing standards & processes to capture and use genomic & clinical data



Evaluation, policy & ethics

Building evidence for scalable, sustainable and equitable genomic healthcare



Workforce & education

Mapping workforce education & training needs for effective delivery of genomic healthcare

### Rare Disease Flagships

Existing Activities

Cancer Flagships

Clinically driven Patient focused Enabling research

Clinical Outcomes









Early intervention



Surveillance



Precision therapy



Reproductive confidence

**Analysis** 

To provide a strong, ethically informed evidence base for applying genomics to clinical practice

**Policy** 

Practical strategies to inform Australian health system planners and policy makers

#### Incidental/Secondary/Additional Findings? A Survey of Opinions and Practices Across **Australian Genetic Testing Laboratories**



Emma Tudini<sup>1,2</sup> and Amanda B. Spurdle<sup>1</sup>, on behalf of Australian Genomics Program 2

<sup>1</sup>QIMR Berghofer Medical Research Institute, Herston, Queensland, Australia <sup>2</sup>Australian Genomics Health Alliance (NHMRC 1113531)

#### QIMR Berghofer Medical Research Institute

#### Background & Progress To Date

Australian Genomics proposes to integrate genomic medicine into Australian healthcare. Program Two aims to co-ordinate curation, storage and secure sharing of genomic data



Australian Variant Classification Sharing Platform



- ✓ Automated submission and retrieval of variant information (via API)
- Structured evidence (against ACMG criteria)
- ✓ Notification capabilities upon re-classification/difference in classification
- ✓ Automatic submission to international databases (e.g. ClinVar)
- Easy export of variant information

#### Survey of Current Genetic Testing Practices in Australia (2016-2017)

· 9/13 responding labs report secondary findings in



No Australian consensus

#### Methods

Alm: To evaluate practices around annotation curation and reporting incidental/secondary/additional

Who was surveyed? NATA-accredited laboratories (1 response/umbrella lab) conducting large panel, whole exome, and/or whole genomsequencing. One additional laboratory provided information on microarrays.

Laboratories reporting only specific actionable variants or small panels were excluded.

Survey timing? HGSA2017 variant curation and sharing workshop (August 2017), and via follow-up email.

data?

- · Preferred term Incidental, secondary or additional?
- · Laboratory policy on such findings?
- . How is a lab notified around patient consent? · Is variant calling conducted on all sequence
- · Procedures if such a finding occurs in a non consented patient?
- Storage of variant information?

Response: 13/14 applicable labs

#### Acknowledgements

Australian Genomics is funded by NHMRC grant 1113531

Austin Pathology Australian Clinical Labs Children's Hospital at Douglass Harry Moir Genomic Diagnostics Primary Health Care Diagnostic Clinic Mater Pathology

Monash Health NSW Health Pathology Pathology Queensland Path/Yest Peter MacCallum Cancer Centre SA Pathology St Vincent's Pathology

Sullivan and Nicolaides

Victorian Clinical Genetics

### Conclusions & Next Steps

#### No Australian consensus/ majority view on: · Terminology used to describe these findings

Patient consent

Reporting of ACMG 59 gene list (as is performed in the USA)
 Report of findings in non-consented patients

Work with the HGSA, RCPA and NPAAC to develop recommendations

## **Results – Laboratory Policies**

No Australian consensus on terminology

**Results – Terminology** 

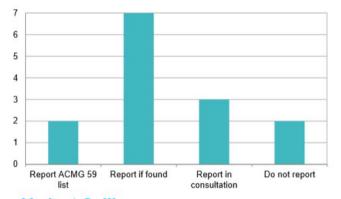
Incidental

Other

Additonal

Secondary

Only 2 labs report the ACMG 59 gene list, with patient consent

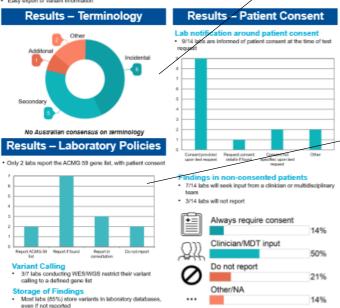


#### **Variant Calling**

3/7 labs conducting WES/WGS restrict their variant calling to a defined gene list

#### Storage of Findings

· Most labs (85%) store variants in laboratory databases, even if not reported





## 二次的所見への対応 (2/3)

### "Whole Exome Sequencing & Targeted Analysis"

- "Choose patient-specific gene list (based on phenotype, a subset of Mendeliome) for analysis"
- Incidental Findingsがないように解析する遺伝子を限定
- **Targeted/personalised gene list** the list of genes specifically selected for primary analysis based on the phenotype of the individual being tested; at VCGS we now have many pre-prepared lists that we can apply in different combinations see link below.
- **Mendeliome** the list of all genes with evidence linking to human disease; at VCGS this list began as all genes on the old 'Illumina TrueSight' gene list, but the list has since has evolved over the years to be a manually curated list where new genes are added by our team on the basis of there being two unrelated families reported in the medical literature (to date it has been the clinical geneticists curating this list, however we will also use medical scientists and genetic counsellors to assist soon as the workload is getting too large).
- **Incidentalome** genes to be filtered out of the analysis; at VCGS this is not only adult onset conditions, and includes the genes from the ACMG guidelines (eg. cardiac and cancer predisposition) in addition to neurodegenerative conditions (primarily adult onset).

You can view all the current gene lists on the VCGS website (including the incidentalome list), and the most up to date list is currently at this link: <a href="www.vcgs.org.au/sites/default/files/media/TGW024\_genelist\_V3\_0.pdf">www.vcgs.org.au/sites/default/files/media/TGW024\_genelist\_V3\_0.pdf</a>



## 二次的所見への対応 (3/3)

• Additional Findingsに関する研究

"A novel approach for offering additional findings to patients: separating this decision from diagnostic testing"

#### <方法>

- ・対象はすでに何等かの網羅的検査を行った患者
- ・自身の症状とは関係ないこの地域でmedically actionableな遺伝子に病的変異について知りたい場合は来院し新たにAdditional Findingsの結果開示を受けるかを決める、結果が出たらClinicで結果開示
- <結果(2018年7月現在)>
- ・pathogenic, likely pathogenic, carrier testingいずれにおいても病的変異は見つかっていない
- <展望>
- 今後Additional Findingsあった人についてフォローアップする予定
- ※ この演題で"Additional Findings"を使用しているのはpatient preferしたから
- ※ WESにAUD\$500かかるが、現在は研究のためタダ



高嶺恵理子 • 松川愛未



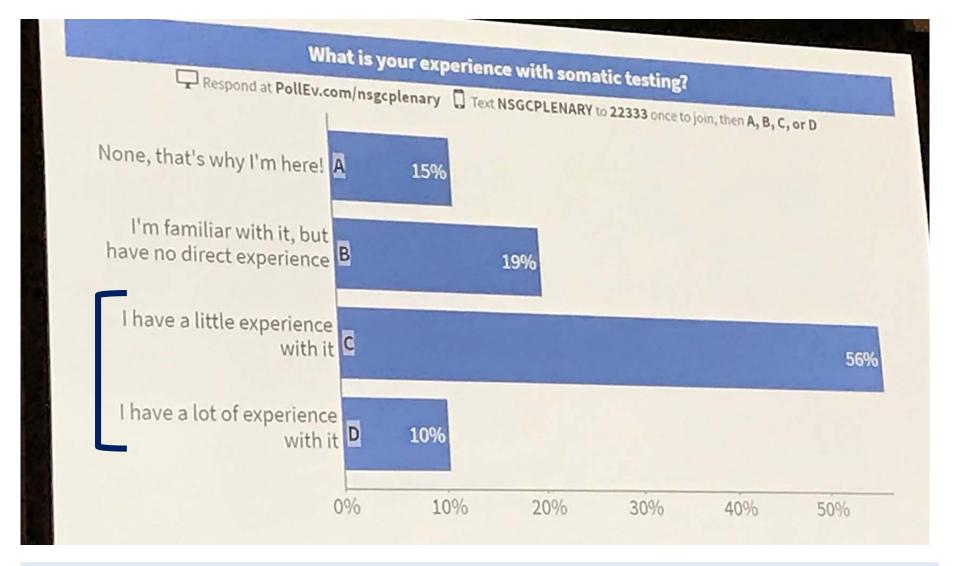
## アメリカ視察 (2018.11) 概要





## What is your experience with somatic testing?

- 米遺伝カウンセラー Tumor Testingへの関わり -





- somatic testingからgermline mutationを疑い精査する流れ -

方法:NSGC (National Society of Genetic Counselors)での面談, Eメールによる問い合わせ

結果:12施設/企業の認定遺伝カウンセラーと面談/コンタクト

施設ごとにSecondary Findings(SF)を疑うフローは異なる





## 本邦との違い

- Tumor testingのIC ≠ Germline testingのIC Genetic Service受診時にgermlineの同意をとる
- "エキスパートパネル" はない!? 腫瘍別/臓器別の症例検討会で話し合われることが多い 施設によってはMolecular Tumor Boardを別に設けている
- 外注のTumor Testingは把握されていないことがほとんど

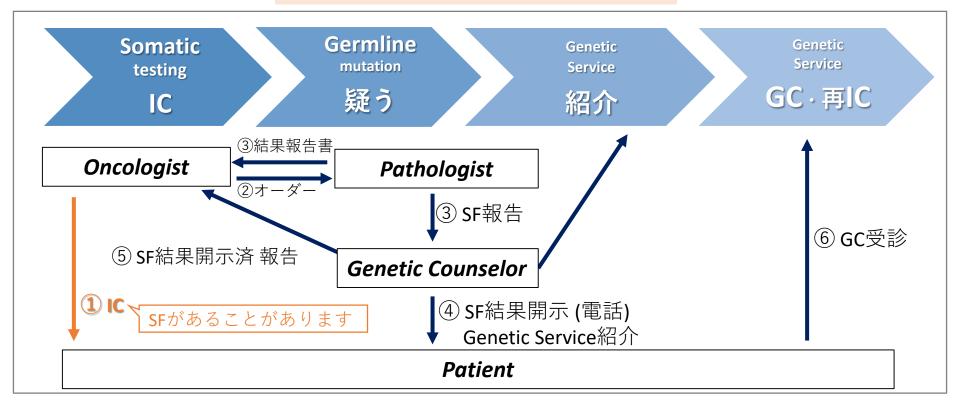


## MD Anderson Cancer Centerでの取り組み

- IC作成の取り組み-

MDAnderson Cancer Center

**Tumor Tissue & Blood (Normal Tissue)** 



### 背景

- "SFはSomaticの報告書に掲載しない" (by Pathologist)
- "SFは専門外" (by Oncologist)
- "SFのフォローアップは必要" (by Genetic Counselor)

### 工夫

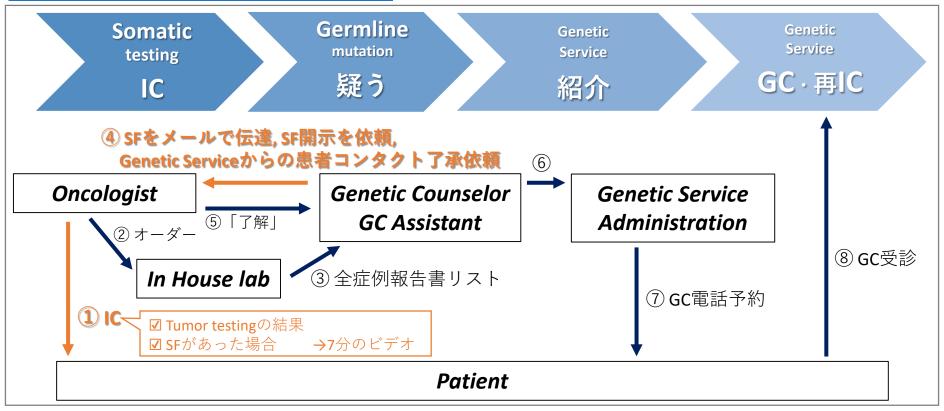
IC: We may happen to find hereditary cancer in the process of this test, if that happens, you will be contacted and offered the opportunity to learn more. (インタビューより)



## Memorial Sloan Kettering Cancer Centerでの取り組み - Assistantをつけて全例スクリーニング -



**Tumor Tissue & Blood** 



### <u>背景</u>

- ・tissue/bloodペアのテスト, 研究目的
- ・Oncologistが説明する時間を削減したい
- ・SFを疑うのは自動システムでは難しい

### <u>工夫</u>

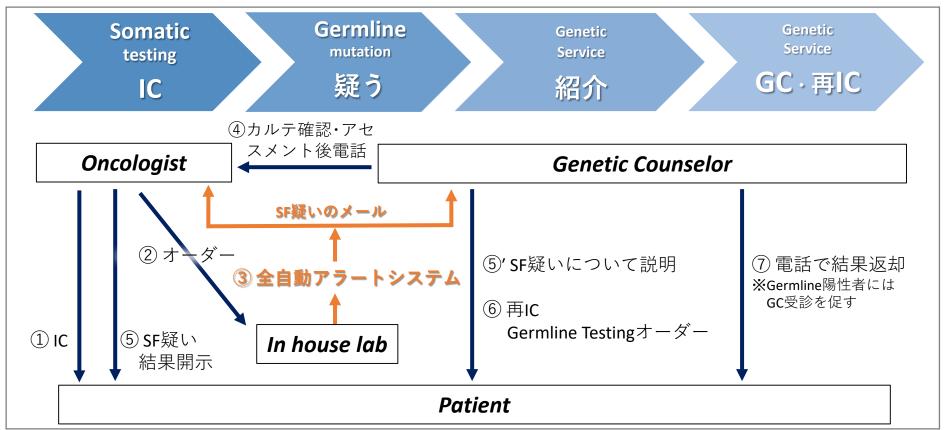
- ・IC:SomaticとGermlineで項目を分離, SF開示希望の図欄あり
- ・Tumor testingについて説明したビデオを導入
- ・遺伝カウンセラー・アシスタントが全例スクリーニング, SF症例全例管理



### ペンシルベニア大学病院での取り組み - 自動アラートシステムの構築 -



**Tumor Tissue Only** 



### 背景

- ・院内ラボでがんゲノム検査を立ち上げるためSF対応 フロー作成のため遺伝カウンセラーを新しく雇用
- ・全例目視スクリーニングは避けたい

### <u>工夫</u>

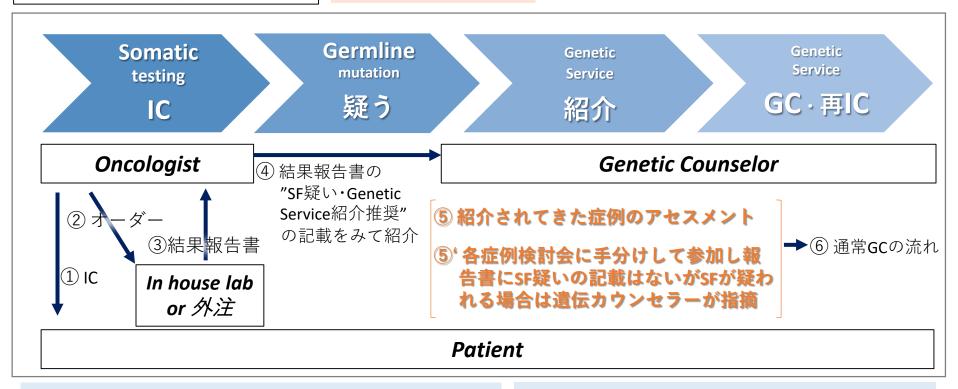
- ・自動アラートシステムを構築
- ・遺伝カウンセラーがアセスメント, コンタクト する患者数を絞り込み



### UC San Diegoでの取り組み - 遺伝カウンセラーが対応 -

### UC San Diego Health

**Tumor Tissue Only** 



### <u>背景</u>

報告書にSF疑いの記載があるとGenetic Service に紹介されるが、外注検査の結果は遺伝子名 検索ができないので漏れることもある

### <u>工夫</u>

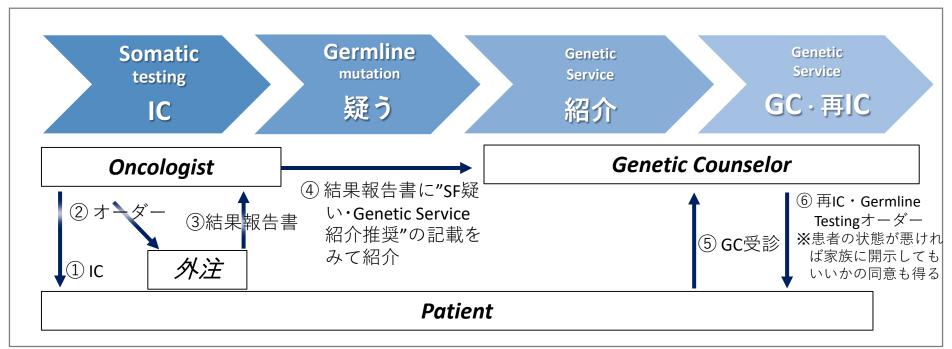
遺伝カウンセラーが症例検討会に出席 し"Germlineの可能性・重要性", "Genetic Serviceへのaccessibility"をアピール

※ 現在アメリカでは、このフローのような施設が多いよう



# Ridley-Tree Cancer Centerでの取り組み - 小規模のがんセンターでのフロー -





### ※大規模な病院との差はあまりないよう

※州をまたいで来院している患者は、遺伝カウンセラーのLicense取得状況により 結果開示に注意が必要



## 施設間共通の課題・取組み(1)

### Challenges to Technical Problems

- SFが疑われた場合のGermline Testingは必ずしも保険でカバーされる わけではない
  - 患者の家族歴, 既往歴, 家族構成, 希望によりパネル/シングル検査を選択
  - -自費となってしまう場合は安価な検査(250ドルのパネル)を選択
- Tumor Testingの外注検査結果を電子カルテで検索できない
  - PDFの内容を抽出するアルゴリズムを組む(未実施)
- FoundationOne CDxはvariant頻度が結果報告書に記載されていない
  - SF疑い症例のvariant頻度を遺伝カウンセラーがFoundation社に問合せ
  - "We ignore variant frequency, but it sometimes gives us a clue."
- Blood disordersは移植問題が絡むのでSFの扱いが複雑
  - "Hematologic Malignancy Genetics Clinic"を立ち上げた



## 施設間共通の課題・取組み(2)

### Challenges to Communicational Barriers among Medical Staffs

- OncologistからのGenetic Serviceへの紹介が不十分
  - 遺伝カウンセラーが (各腫瘍ごとの) 症例検討会に出席する
  - 話合いの機会を作る, 話合い後も定期的に情報交換するよう努める
- 院内で紹介フローが統一されていない
  - 院内会議・各科カンファレンスで、遺伝カウンセラーがプレゼン



## 施設間共通の課題・取組み(3)

### Challenges to Communicational Barriers among Patients

- 患者の状態が非常に悪く、患者にとって遺伝の話は優先事項でない
  - 簡潔に説明する
  - ICフォームに伝達して良い血縁者の名前・連絡先を記載してもらう
  - タイミング・家族ダイナミクスを見極め、血縁者に連絡する
  - SF開示同意ないが伝えた方がいいケースを審議できる委員会を設置
- 患者がGenetic Serviceを勧められても受診しない
  - 患者/血縁者が医師が話したことを覚えているうち(ほぼ同日中)に コンタクト・予約
  - 同伴者(血縁者)にも語りかける
- **患者の大半はhappyな人が多いが、稀に怒る人もいる** 
  - Somaticの検査前にSFの可能性があることを聞かされていない
  - OncologistがSFについて話した後に遺伝カウンセラーが対応する
  - ICフォームの検討:OncologistにIC時にSFについて触れてもらうため



- somatic testingからgermline mutationを疑い精査する流れ まとめ -

Somatic Testing

(Oncologist)

germline mutation

疑う

(多様な職種)

Genetic Service

紹介

(主にOncologist)

Genetic Service

GC·再IC

(遺伝カウンセラー)

#### Oncologist

SomaticとGermline それぞれの結果開示 希望を問う

※家族の名前を記載して 貰うことは、本人・家 族・倫理的課題克服の 、ためにも重要 Oncologist, 遺伝カウンセラー, 病理医, 症例検討会, ラボ

遺伝子名, 創始者変異, アリル頻度などから判断

- ※BRCA1/2はアリル頻度によらずPathogenic, Likely Pathogenicの場合紹介されてくる(NCCNガイドライン)
- ※家族歴があればtumor testingの結果によらず紹介されてくるもの
- ※アリル頻度は確認するがそのデータだけでは判断しない
- ※ the germline: somatic mutational rate ratioも考慮することが重要
- ※データベースはClinVarがゴールデンスタンダード



- somatic testingからgermline mutationを疑い精査する流れ まとめ -

Somatic Testing IC (Oncologist) germline mutation 疑う

(多様な職種)

Genetic Service

紹介

(主にOncologist)

Genetic Service

GC·再IC

(遺伝カウンセラー)

### 特にこの部分のフローがどの施設でも、模索段階

- **結果報告書に記載**されている
- 院内の**自動アラートシステム**
- 遺伝カウンセラーが**症例検討会**に出席して指摘
- 全結果報告書を**遺伝カウンセラーがスクリーニング**
- **病理医**の判断
- ※ NCCNガイドライン: *BRCA1/2*はアリル頻度によらず紹介



- somatic testingからgermline mutationを疑い精査する流れ まとめ -

Somatic Testing

IC

(Oncologist)

germline

疑う

(多様な職種)

Genetic Service

紹介

(主にOncologist)

Genetic Service

GC·再IC

(遺伝カウンセラー)

紹介元は主にOncologist

タイミングは様々

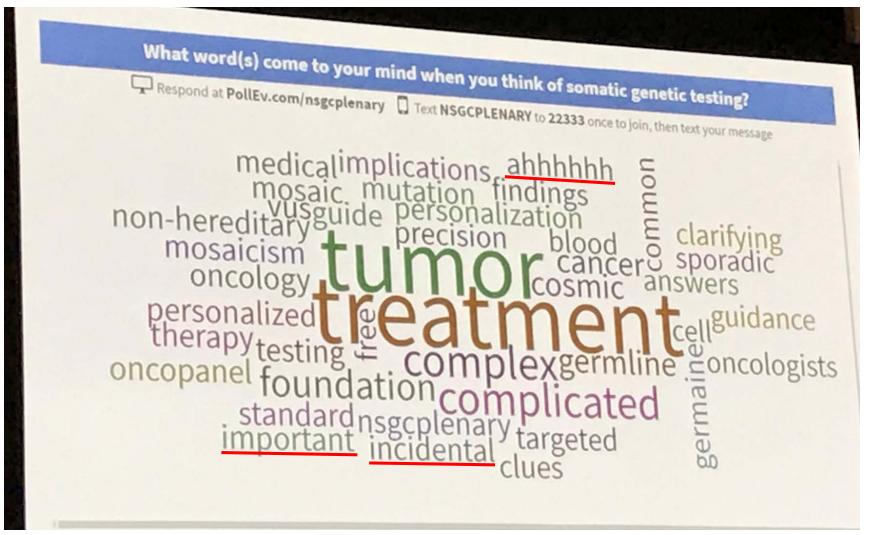
※患者の予後,家族の状況 に合わせることも大切

### 遺伝カウンセラー

- Somatic/Germlineの違いを再説明
- 血縁者の検査に繋げる
- Germlineの検査方法は多様: Sanger法, Single gene sequencing, パネル
- ※GCに来てもらうことの工夫・努力が必要
- ※患者が紹介元医師の話を覚えているうちにコンタクトすることも重要
- 誰がどこに関わるかは多様.どの施設もベストプラクティスを見いだせていない状況.
- 遺伝カウンセラーは、ゲノム・遺伝の知識を持った専門家として、Somatic/Germlineの 検査結果のアセスメント, 医療者間を繋ぐリエゾンの役割. 家族ダイナミクスのアセス メントも重要.



# What word(s) come to your mind when you think of somatic genetic testing?





"将来的には遺伝に関わる情報がわかったら知りたいか,誰に伝えていいかを <u>すべての患者さんに</u>聞くというシステムになってほしい"



### Seattle Cancer Care Allianceでの取り組み

- Germline Testing時にSomatic Testingを追加 -



- Germline testingでSomatic testingをついでにオーダー
- オーダーするのは卵巣がん・転移性の場合
- 結果開示では治療法について(somatic testingの結果について)はGCでは説明しない

Tumor	Department	Cancer	metastasis	peripheral blood	tumor tissue	skin biopsy
Solid	Genetic Counseling (CGC only clinic)	Ovarian	All cases	0	0	-
		Breast Prostate	metastatic	0	0	-
		Colon Uterus Pancreas Kidney etc.	non-metastatic	0	-	-
Liquid	Heme Genetic Clinic (Physician and CGC)	Leukemia	-	0	-	0



### Seattle Cancer Care Alliance 見学

### 病的変異保持者のための外来

- · Breast and Ovarian Cancer Prevention Program
- Gastrointestinal Cancer Prevention Program
  - →医師,遺伝カウンセラー,管理栄養士,看護師が 一つのチームとなり患者のサーベイランスを管理

### 血縁者のためのバイオバンクシステム

- 「・University of Washingtonが提供しているシステム・PreventionGenetics社
- →自身が亡くなったときに血縁者に使用してもらうためのバンク

### 日常的に唾液サンプルで遺伝学的検査をオーダー

- ・複数のCommercial labも唾液サンプルを受付けている
- →遺伝カウンセリング直後その場で採取し、即日ラボに送付



### Ridley-Tree Cancer Center (Santa Barbara, CA)



- サンタバーバラ(人口:約9万人)の地域では約60年続いている地域型がんセンター
- 遺伝カウンセリングは3人の認定遺伝カウンセラーが担当
- 10人のOncologistの他、NP、PA、ソーシャルワーカー、栄養士、音楽セラピスト等
- 月1回、近郊の町まで行き遺伝カウンセリングを実施

**Ridley-Tree**Cancer Center



## Ridley-Tree Cancer Center (Santa Barbara, CA)

## での取り組み

- ■がんゲノム検査の種類
  - FoundationOne CDx(組織のみ) Caris(組織のみ)
  - TumorNext(組織+血液)

- Guardant360(血液のみ)
- *BRCA1*、*BRCA2*にpathogenic/likely pathogenicバリアントが見つかれば遺伝カウンセリングに紹介(NCCNガイドライン)
- Oncologistががんゲノムの結果を患者に返した後に予約担当者を通して遺伝カウンセリングの予約が入る
- 遺伝カウンセラーの役割
  - Tumor Board にて遺伝学的検査の対象になる場合には助言
  - 遺伝カウンセリング中は体細胞変異と生殖細胞系列変異の違いについての説明
  - 本人の状態によっては、遺伝学的検査の結果開示に間に合わないこともある →germline検査前に家族への開示に同意を得ていれば家族に開示
  - 遺伝学的検査の結果についてはカルテに記載、他院にもかかりつけ医がいる場合にはサマリーを書き、情報共有
  - 患者に対しては遺伝カウンセリング後はサマリーを書いて送付
  - At riskの血縁者への説明と遺伝学的検査実施