

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 検討資料 Ver 1.0

2021年8月16日

1. がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト Ver 3.1 2
2. 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 2 5
3. 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 2 ガイダンス 20210725 版 6
4. 血中循環腫瘍 DNA を対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 1 9
5. 血中循環腫瘍 DNA を対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 1 ガイダンス 20210725 版 10

本資料の利用にあたっては、必ず「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1：

がん遺伝子パネル検査を中心に（改定2版）」

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html> を参照の上、ご対応をお願いいたします。

す。なお、本提言は改定作業中で、近日中に公開を予定しています。

厚生労働科学研究費 倫理的法的社会的課題研究事業 「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」研究班 研究代表者 小杉真司

がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver3.1_20210815)

Potentially Actionable SF Gene List			搭載 パネル	生殖細胞系列において 病的バリエーションが確定 した場合の医学的観点 (Actionability)からの開 示推奨度 (注1)	T-only PanelにおいてPGPV*を検出 した場合に、生殖細胞系列確認検査 を実施する判断基準・実施推奨度 (注2)
Gene	Major Phenotype	備考	F:Foundati onOneCDx N:NCCOF		
APC	FAP		F/N	AAA	age<30
ATM	Cancer Predisposition Synd		F/N	A	◎
BAP1	BAP1 Tumor Predisposition Synd		F/N	B	Melanoma/Mesothelioma
BARD1	Cancer Predisposition Synd		F/N	B	◎
BMPR1A	Juvenile Polyposis			AAA	□
BRCA1	HBOC		F/N	AAA	◎
BRCA2	HBOC		F/N	AAA	◎
BRIP1	Cancer Predisposition Synd		F	A	◎
CDH1	HDGC		F	AA	○
CDK4	Melanoma		F/N	B	△
CDKN2A	Melanoma/Pancreatic Ca		F/N	A	△
CHEK2	Cancer Predisposition Synd		F/N	A	◎
EPCAM	Lynch	Deletion		AA	□
FH	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC)		F	B	Renal Cell Ca/Skin Ca/Soft tissue Sarcoma/Uterine Sarcoma
FLCN	Birt-Hogg-Dubé Syndrome (BHD)		F	B	Renal Cell Ca
HNF1A	MODY3	non-tumor	F	A	□
MAX	HPPS			AA	□
MEN1	MEN1		F/N	AAA	○
MET	Hereditary Papillary Renal Cancer (HPRC)		F/N	B	□
MLH1	Lynch		F/N	AAA	◎
MSH2	Lynch		F/N	AAA	◎
MSH6	Lynch		F/N	AAA	◎
MUTYH	MAP	Biallelic	F	AA	◎
NBN	Cancer Predisposition Synd		F	A	657del5に限る
NF1	NF1		F/N	AA	age<30 & Breast Ca/Glioma/ Nerve Sheeth tumor/GIST/Pheochromocytoma
NF2	NF2		F/N	AA	△
PALB2	Cancer Predisposition Synd		F/N	AA	◎
PMS2	Lynch		F/N	AAA	◎
POLD1	Polymerase Proofreading-Associated Polyposis (PPAP)		F/N	A	□
POLE	Polymerase Proofreading-Associated Polyposis (PPAP)		F/N	A	Endometrial Ca/Glioma/Colon Ca
POT1	Malignant Melanoma			B	□
PTEN	PTEN Hamartoma		F/N	AAA	△
RAD51C	Cancer Predisposition Synd		F/N	A	◎
RAD51D	Cancer Predisposition Synd		F	A	◎
RB1	Retinoblastoma		F/N	AAA	age<30
RET	MEN2		F/N	AAA	◎
SDHA	HPPS		F	A	◎
SDHAF2	HPPS			AA	◎
SDHB	HPPS		F	AA	◎
SDHC	HPPS		F	AA	◎
SDHD	HPPS		F	AA	◎

SMAD3	Loeys-Dietz	non-tumor		A	□
SMAD4	Juvenile Polyposis		F/N	AAA	△
SMARCB1	Rhabdoid Tumor Predisposition Synd		F/N	B	△
STK11	Peutz-Jeghers		F/N	AAA	△
TERF2IP				B	□
TERT	Inherited Bone Marrow Failure Synd		F	B	□
TGFBR1	Loeys-Dietz	non-tumor		A	□
TGFBR2	Loeys-Dietz	non-tumor	F	A	△
TMEM127	Pheochromocytoma			AA	□
TP53	Li-Fraumeni		F/N	AAA	age<30 & Adrenocortical Ca/Bone Sarc/Breast Ca/Breast Sarc/Soft Tissue Sarc/Uterine Sarc
TSC1	Tuberous Sclerosis CompleX		F/N	AA	△
TSC2	Tuberous Sclerosis CompleX		F/N	AA	◎
VHL	VHL		F/N	AAA	◎(△Renal tumor) **
WT1	WT1-related Wilms		F	AA	□

注1 生殖細胞系列において病的バリエントが確定した場合の医学的観点(Actionability)からの開示推奨度

Grade	説明
AAA	我国で病的バリエント保持者に対する診療方針のガイドラインが存在する
AA	ACMGSFv3(73遺伝子)で遺伝性腫瘍原因遺伝子
	NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で一致して開示推奨されているもの
A	NCCNガイドライン掲載遺伝子で主要論文で開示推奨が一致していないもの その他の遺伝子で主要論文で一致して強い開示推奨があるもの
	ACMGSFv3(73遺伝子)で遺伝性腫瘍以外の原因遺伝子
B	一部の論文のみで開示推奨のあるもの

注2 T-only PanelにおいてPGPV*を検出した場合に、生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準・実施推奨度

Grade	説明
◎	Germline Conversion Rateが高いため、原則として確認検査を実施する
○	Germline Conversion Rateがやや高いため、できるだけ確認検査を実施する
□	Germline Conversion Rateに関するデータが乏しいため、関連する表現型を有する時のみ、確認検査を実施する
△	Germline Conversion Rateが低いため、関連する表現型を有する時のみ、確認検査を実施する
腫瘍名の記載	検体の腫瘍(原発巣)が記載のものである場合は、確認検査を実施する
年齢の記載	患者年齢が記載の条件の場合は、確認検査を実施する
バリエントの記載	特定のFounder Mutationに一致する場合は、確認検査を実施する
**	腎臓腫瘍の場合には、若年性あるいはその他のVHL病の表現型を有する場合に確認検査を実施する

* Presumed Germline Pathogenic Variant. T-only パネルで検出された、生殖細胞系列由来の可能性のある病的バリエントを指す。T-only パネルを使用している場合には、開示推奨度に加え、当該PGPVの生殖細胞系列確認検査実施の判断に基づいて、開示するかどうかを決定する。

例1) TP53にPGPVを検出→推奨度AAAであるが、患者は65歳で、LFS関連腫瘍でもないため、生殖細胞系列確認検査を提示する意義は小さいと判断し、当該PGPVについて「開示しない」とエキスパートパネルで判断した。

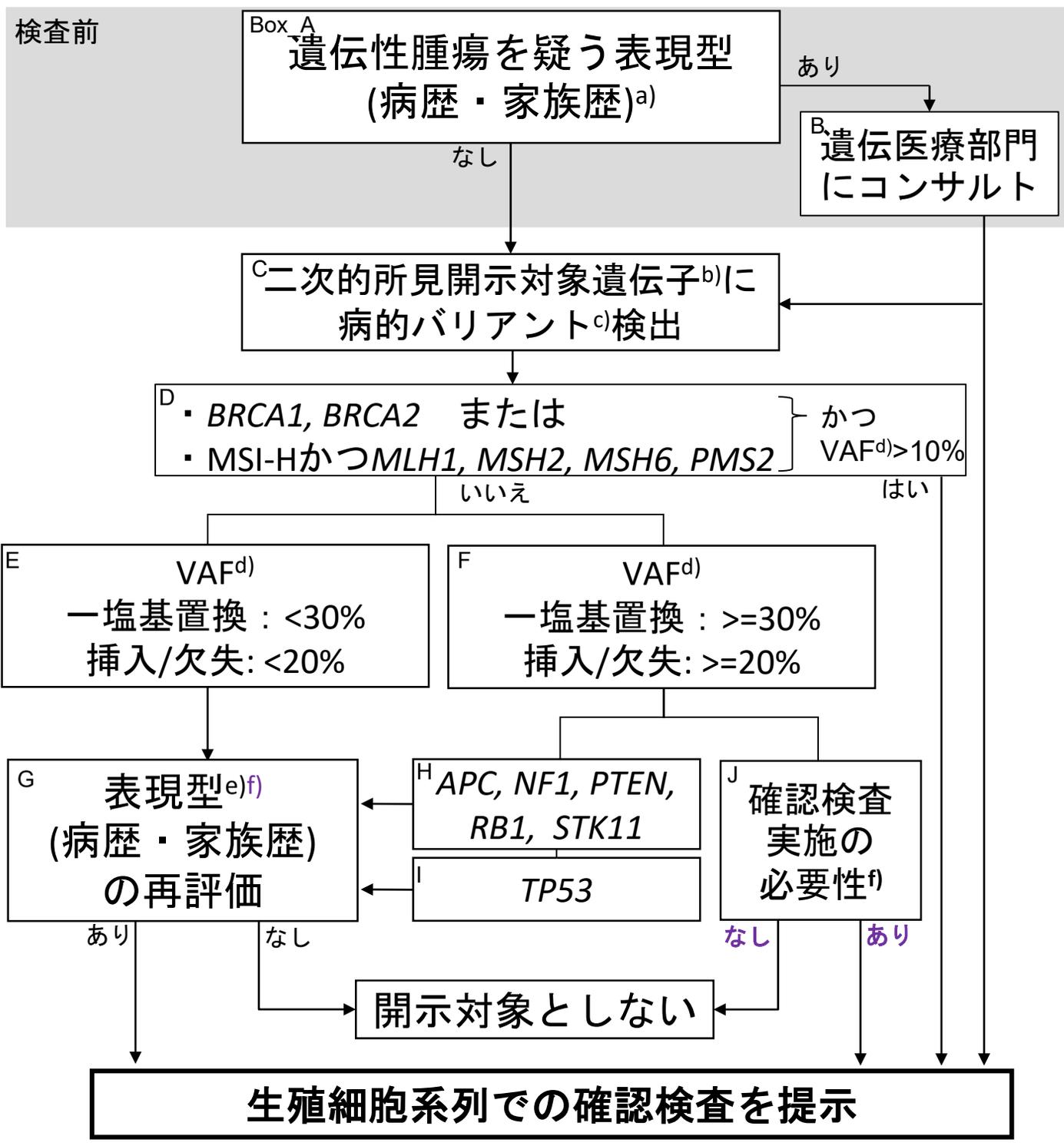
例2) RAD51DにPGPVを検出→推奨度Aも開示対象としている機関。当該PGPVの生殖細胞系列確認検査の実施判断基準(◎)に基づいて、確認検査を患者に提示するため、当該PGPVについて「開示する」とエキスパートパネルで判断した。

例3) PTENにPGPVを検出→推奨度AAAであるが、生殖細胞系列確認検査実施の判断基準が△であるため、遺伝子診療部門に表現型の評価を依頼した。その結果、PTEN関連過誤腫症候群の表現型はみられないため、当該PGPVについて「開示しない」とエキスパートパネルで判断した。

主要参考文献等

- 1) Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, et al. *Eur J Hum Genet.* 26(12):1732-1742 (2018).
- 2) When Should Tumor Genomic Profiling Prompt Consideration of Germline Testing? DeLeonardis K, Hogan L, Cannistra SA, et al. *J Oncol Pract* 15:465-473 (2019) (Table 2. Established Cancer Susceptibility Gene and Primary Associated Cancer Risks.)
- 3) Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, Donoghue MTA, Talukdar S, et al. *Ann Oncol.* 30(8)1221–1231 (2019).
- 4) Erratum to ‘Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group’ Mandelker D, Donoghue MTA, Talukdar S, et al. *Ann Oncol.* 32(8):1069-1061 (2021).
- 5) Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 10(8):a036590 (2020) (Table 4. Hereditary cancer risk gene e and screening implications.)
- 6) Identification and Confirmation of Potentially Actionable Germline Mutations in Tumor-Only Genomic Sequencing. Clark DF, Maxwell KN, Powers J, et al. *JCO Precision Oncol* Published online: August 19, 2019 DOI <https://doi.org/10.1200/PO.19.00076> (Table 1. Genes Evaluated for inclusion in the Somatic Referral Pipeline.)
- 7) ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). David T. Miller, Kristy Lee, Wendy K. Chung, et al. *Genet Med* 23, 1381–1390 (2021)
- 8) Yield and Utility of Germline Testing Following Tumor Sequencing in Patients With Cancer. Lincoln SE, Nussbaum RL, Kurian AW, et al. *JAMA Network Open.* 3(10):e2019452. (2020)

腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における 二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 2



各BOXの詳細はガイダンスを参照すること

- a) 若年性, 多重性・多発性, 家族性のほか, 特徴的な表現型(ポリポーシス等). 不明時には遺伝医療部門にコンサルト
- b) 生殖細胞系列において検出した場合の開示推奨度参照
- c) ClinVar, MGenD等の公的DB, ACMG/AMP2015を参考に判断
- d) Variant Allele Frequency (カットオフ基準はESMOガイドライン2019に準拠した)
- e) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に, PGPVに対応する遺伝性腫瘍の表現型について評価
- f) 生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準参照

1. 前文

がん遺伝子パネル検査の主目的は、腫瘍細胞のみを対象とするか、腫瘍細胞と末梢血正常細胞をペアで対象とするかに関わらず、Druggableながん細胞特異的体細胞バリエントを検出することにある。このため、生殖細胞系列での病的バリエントが疑われる場合でも、遺伝性疾患の診断を目的とした専用の遺伝学的検査に比較して検出感度・特異度とも不確実性が高い。

本運用指針は、検査の結果、生殖細胞系列由来である可能性が疑われる病的バリエント(P resumed Pathogenic Germline Variant:PGPV)が検出され、かつ生殖細胞系列由来であったとしたら臨床的にActionableな可能性がある場合に、結果を開示し確認検査に進むことが推奨されるかどうかを判断する上での一つの参考資料である。従って検査を実施する各医療機関の実情に応じて独自の基準を作成することを妨げるものではない。むしろ各医療機関は、本運用指針を参考に、基準を明確に持つ必要がある。

また、検出されたバリエントが、本運用指針あるいは独自の基準に照らして開示対象でないと判断された場合も、生殖細胞系列由来の病的バリエントであることが否定されたわけではないことには注意が必要である。

2. 検査前に考慮すべき事項(Box_A, B)

本運用指針の前提として、患者やその血縁者の表現型が確認されていることが必要である。すなわち、病歴、家族歴はもちろん、身体所見、病理所見等、臨床診断に繋がりうる所見の確認を行っておく。若年性、多重性・多発性、家族性といった一般的な遺伝性腫瘍の特徴のほか、ポリポーシス等、特定の遺伝性腫瘍に関連する表現型を認め、遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査とは別に、同一あるいは他医療機関の専門診療科あるいは遺伝子診療部門にコンサルトを依頼しておく。

3. 二次的所見開示対象遺伝子(Box_C)

生殖細胞系列に病的バリエントが認められた場合、Actionableな遺伝子ではあっても、実際にサーベイランスや予防的治療などの対応が可能かどうかは医療機関ごとに異なっている可能性がある。このため、小杉班がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト(2021年)、ACMG SF v3.0 73遺伝子を参考に、検査およびその後の対応を実施する各医療機関の実情に応じて設定する。

4. 病的バリエントの確認(Box_C)

がん遺伝子パネル検査の主目的である、体細胞のバリエントに基づいた薬剤選択においては、COSMIC等の体細胞変異DBが病原性評価に有用である。一方、二次的所見としてのバリエントは、生殖細胞系列での病原性を評価する必要がある。そのため、ClinVar、MGeND等の公的DBにおける生殖細胞系列でのデータを参照しつつ、ACMG/AMP2015を参考に最新のエビデンスに基づき判断する。

なお、本フローは、がん遺伝子パネル検査で検出される、コード領域並びにスプライシング境界の塩基置換と小さな挿入・欠失を対象としている。がん遺伝子パネル検査では、この

ほかに、CNV (Loss, Amplification) も検出されうるが、現時点では本フローの対象としない(「6. バリエントアレル頻度」参照)。施設により、Lossに関する生殖細胞系列の確認検査が実施可能な場合には、推奨度にもとづいて開示を検討する。

5. アレル頻度によらず生殖細胞系列検査を推奨する特定の遺伝子(Box_D)

バリエントアレル頻度 (VAF) が低値であっても生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子として*BRCA1*、*BRCA2*の2遺伝子が相当する。また、免疫組織染色でdMMRまたはマイクロサテライト不安定性 (MSI) が見られ、かつミスマッチ修復遺伝子に病的バリエントが認められた場合には、リンチ症候群の可能性を考慮して生殖細胞系列確認検査を提示する。MSIが認められない場合でも、MMR遺伝子の病的バリエントが生殖細胞系列由来の可能性が否定されるわけではないため、MSSの場合にはBOX_E, Fに進み再評価する。

これらの遺伝子を他遺伝子と区別して扱っている理由の一つに、これら由来の疾患(遺伝性乳癌卵巣癌症候群, リンチ症候群)は、病的バリエント保持者に対する医学的管理・サーベイランスに関するエビデンスが充実していることが挙げられる。各施設においては、これらの病的バリエント保持者に対する管理体制を整備しておくことが望まれる。

6. バリエントアレル頻度 (VAF) (BOX_E, F)

VAFの情報は、一塩基置換や小さな欠失・挿入などのバリエントの生殖細胞系列由来であるかどうかの評価には利用可能であるが、CNVではVAF情報が得られないため評価ができない。

シーケンス検体の腫瘍細胞割合 (purity assessment) が高値の場合には、体細胞由来の病的バリエントであっても、野生型アレルの消失やバリエントアレルの増幅により見かけ上高VAFとなる可能性がある。特に腫瘍抑制遺伝子の場合には、体細胞由来でも腫瘍細胞割合と同程度の値まで示すことがある。一方、腫瘍細胞割合が低値の場合、これを大きく越えたVAFを示す場合には値に関わらず生殖細胞系列由来を疑う。

7. 表現型の再評価(Box_G)

評価可能な臨床情報 (2を参照) が得られていることを確認した上で、バリエント情報をもとに、再度GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価する。この際には、Box_Aでの評価よりもより疾患特異的な評価が求められるため、遺伝専門医および関連科で協力して評価することが望ましい。

このBoxでの表現型再評価は、Box_Eからのフローと、Box_HおよびIからのフローにおいて実施されるが、それぞれのフローで意味合いが異なることに注意する。Box Eからのフローでは、生殖細胞系列由来であっても低VAFを示す場合があることをふまえ、PGPVから疑われる特定の遺伝性腫瘍の表現型を見逃さないためことを目的としている。一方、Box HおよびIからのフローは、腫瘍細胞において高頻度にみられるものの、生殖細胞系列由来である頻度が低く、かつ、生殖細胞系列由来であった場合には比較的明確な表現型を呈する遺伝子について、当該遺伝性腫瘍の表現型がないことの確認を目的としている。

8. 高VAFの場合に表現型の評価を推奨する遺伝子(BOX_H)

このBOXに示した遺伝子群は、腫瘍細胞において高頻度に病的バリエントが検出されるもののうち、仮にこれらが生殖細胞系列由来であった場合、何らかの表現型を現に有している

可能性が高い。そのため、これらの遺伝子にPGPVが検出された場合には、対応する遺伝性疾患について専門的に評価したうえで、必要時に生殖細胞系列検査を提示する。

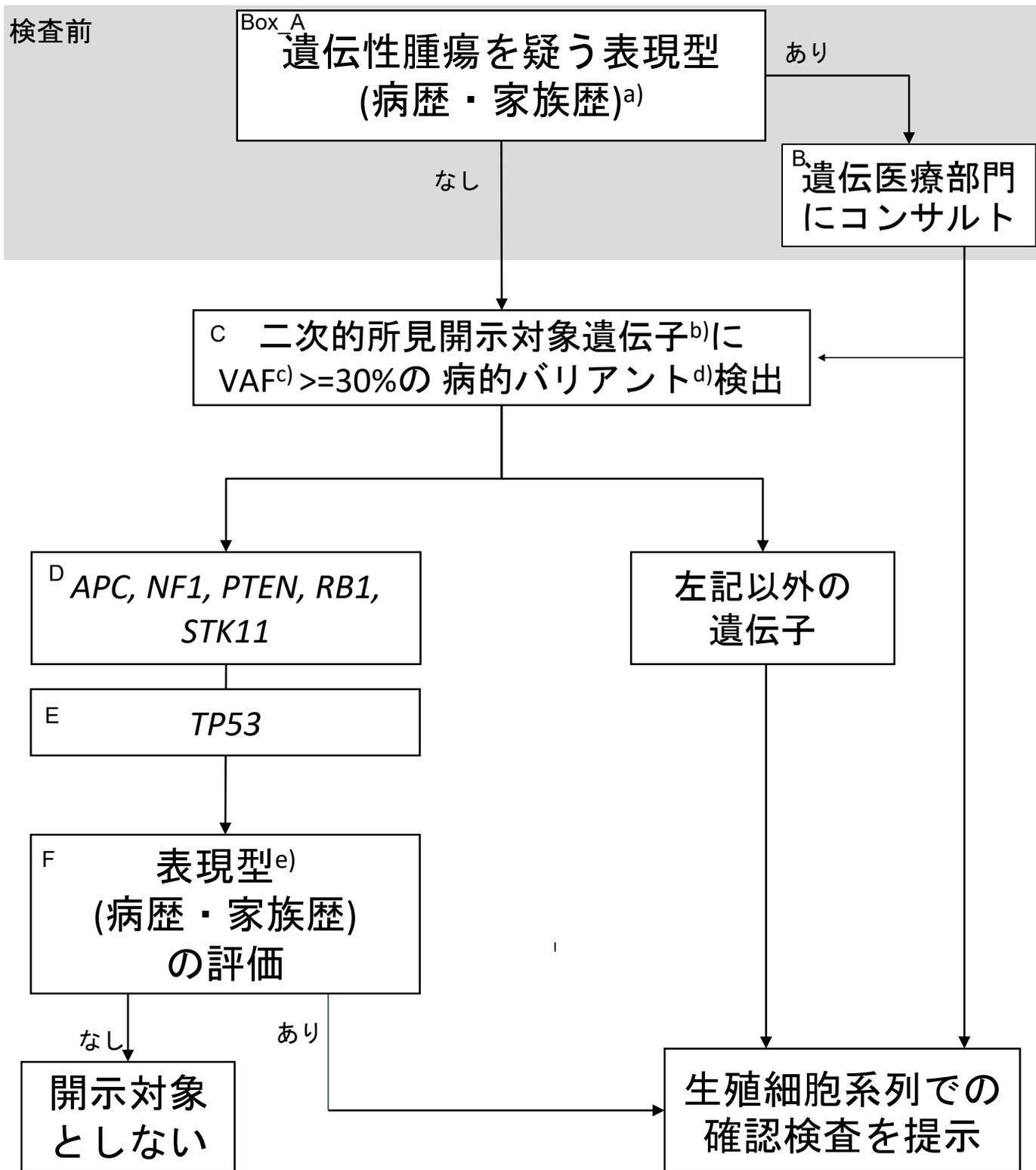
9. TP53遺伝子 (BOX_I)

病的バリエーションが検出される頻度が高く、そのほとんどは体細胞由来とされる。一方、近年、TP53の病的バリエーションは一般集団頻度が高いことが報告され、また感度が高いとされる改訂Chompret基準（2015）を満たさず明確な表現型がない例が多遺伝子パネル遺伝学的検査で同定されている。TP53の体細胞での病的バリエーション頻度が高い癌種（組織型を含む）など、病歴や家族歴以外の表現型も参考になる。

10. 確認検査実施の必要性 (BOX_J)

がん遺伝子パネル検査 二次的所見患者開示 推奨度リストにおける「T-only PanelにおいてPGPVを検出した場合に、生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準（注2）」を参考に、確認検査実施の必要性を評価する。Box_Jに至った高VAFのPGPVは、原則として関連遺伝性腫瘍の表現型の有無によらず生殖細胞確認検査を要するが、一部の遺伝子では特定の表現型以外では生殖細胞系列由来の頻度が低いこともふまえ、確認検査実施の必要性を検討する。

血中循環腫瘍 DNAを対象としたがん遺伝子パネル検査(Liquid Biopsy)における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 1



各BOXの詳細はガイダンスを参照すること

a) 若年性, 多重性・多発性, 家族性のほか, 特徴的な表現型(ポリポーシス等). 不明時には遺伝専門医にコンサルト

b) 生殖細胞系列において検出した場合の開示推奨度参照

c) Variant Allele Frequency

d) ClinVar, MGeND等の公的DB, ACMG/AMP2015を参考に判断

e) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に, PGPVに対応する遺伝性腫瘍の表現型について評価

1. 前文

血中循環腫瘍DNAを対象としたがん遺伝子パネル検査の主目的は、Druggableながん細胞特異的体細胞バリエントを検出することにある。このため、血液検査を用いるものの、その分析対象は腫瘍DNAであり、生殖細胞系列での病的バリエントが疑われる場合でも、遺伝性疾患の診断を目的とした専用の遺伝学的検査に比較して検出感度・特異度とも不確実性が高い。

本運用指針は、検査の結果、生殖細胞系列由来である可能性が疑われる病的バリエント(P resumed Pathogenic Germline Variant:PGPV)が検出され、かつ生殖細胞系列由来であったとしたら臨床的にActionableな可能性がある場合に、結果を開示し確認検査に進むことが推奨されるかどうかを判断する上での一つの参考資料である。従って検査を実施する各医療機関の実情に応じて独自の基準を作成することを妨げるものではない。各医療機関は、本運用指針を参考に、開示基準を明確にしておく必要がある。

また、検出されたバリエントが、本運用指針あるいは独自の基準に照らして開示対象でないと判断された場合も、生殖細胞系列由来の病的バリエントであることが否定されたわけではないことには注意が必要である。

2. 検査前に考慮すべき事項(Box_A, B)

本運用指針の前提として、患者やその血縁者の表現型が確認されていることが必要である。すなわち、病歴、家族歴はもちろん、身体所見、病理所見等、遺伝性腫瘍の臨床診断に繋がりうる所見の確認を行っておく。若年性、多重性・多発性、家族性といった一般的な遺伝性腫瘍の特徴のほか、ポリポーシス等、特定の遺伝性腫瘍に関連する表現型を認め、遺伝性疾患が疑われる場合には、がん遺伝子パネル検査とは別に、同一あるいは他医療機関の専門診療科あるいは遺伝子診療部門にコンサルトを依頼しておく。

3. 二次的所見開示対象遺伝子(Box_C)

Actionableな遺伝子ではあっても、実際に対応可能かどうかは医療機関ごとに異なっている可能性がある。このため、小杉班がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト(2021年)、ACMG SF v3.0 73遺伝子を参考に、検査およびその後の対応を実施する各医療機関の実情に応じて設定する。

4. 病的バリエントの確認(Box_C)

がん遺伝子パネル検査の主目的である、体細胞のバリエントに基づいた薬剤選択においては、COSMIC等の体細胞変異DBが病原性評価に有用である。一方、二次的所見としてのバリエントは、生殖細胞系列での病原性を評価する必要がある。そのため、ClinVar、MGeND等の公的DBにおける生殖細胞系列でのデータを参照しつつ、ACMG/AMP2015を参考に最新のエビデンスに基づき判断する。

なお、本フローは、がん遺伝子パネル検査で検出される、コード領域並びにスプライシング境界の塩基置換と小さな挿入・欠失を対象としている。がん遺伝子パネル検査では、この

ほかに、CNV (Loss, Amplification) も検出されうるが、これらの情報は現在保険承認の対象外であるため、本フローの対象とはしていない。

5. 高VAFの場合に表現型の評価を推奨する遺伝子 (BOX_D)

このBOXに示した遺伝子群は、腫瘍細胞において高頻度に病的バリエントが検出されるもののうち、仮にこれらが生殖細胞系由来であった場合、何らかの表現型を現に有している可能性が高い。そのため、これらの遺伝子にPGPVが検出された場合には、対応する遺伝性疾患について専門的に評価したうえで、必要時に生殖細胞系検査を提示する。

6. TP53遺伝子 (BOX_E)

病的バリエントが検出される頻度が高く、そのほとんどは体細胞由来とされる。一方、近年、TP53の病的バリエントは一般集団頻度が高いことが報告され、また感度が高いとされる改訂Chompret基準 (2015) を満たさず明確な表現型がない例が多遺伝子パネル遺伝学的検査で同定されている。TP53の体細胞での病的バリエント頻度が高い癌種 (組織亜型を含む) など、病歴や家族歴以外の表現型も参考になる。

7. 表現型の評価 (Box_F)

評価可能な臨床情報 (2を参照) が得られていることを確認した上で、バリエント情報をもとに、再度GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に評価する。この際には、Box_Aでの評価よりもより疾患特異的な評価が求められるため、遺伝専門医および関連科で協力して評価することが望ましい。