

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 (Ver2.1_20200215)

Potentially Actionable SF Gene List			NCC Oncopanel		Foundation One CDx	開示推奨度	T-only panel における Germline testの必要性
Gene	Major Phenotype	備考	tumor	germline	tumor	注 1	注 2
<i>APC</i>	FAP		○	○	○	AAA	△
<i>ATM</i>	Breast Ca		○		○	A	◎
<i>BAP1</i>	Malignant Mesothelioma etc.		○		○	B	
<i>BMPR1A</i>	Juvenile Polyposis					AA	
<i>BRCA1</i>	HBOC		○	○	○	AAA	◎
<i>BRCA2</i>	HBOC		○	○	○	AAA	◎
<i>BRIP1</i>	Ovarian Ca				○	A	◎
<i>CDH1</i>	Diffuse Gastric Ca				○	AA	○
<i>CDK4</i>	Melanoma		○		○	B	○
<i>CDKN2A</i>	Melanoma/Pancreatic Ca		○		○	A	○
<i>CHEK2</i>	Breast Ca		○		○	A	○
<i>EPCAM</i>	Lynch	Deletion				AA	
<i>FH</i>	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca				○	B	○
<i>FLCN</i>	Birt-Hogg-Dube syndrome				○	B	○
<i>MAX</i>	HPPS					B	
<i>MEN1</i>	MEN1				○	AAA	○
<i>MET</i>	GIST		○		○	B	
<i>MLH1</i>	Lynch		○	○	○	AAA	◎
<i>MSH2</i>	Lynch		○	○	○	AAA	◎
<i>MSH6</i>	Lynch				○	AAA	◎
<i>MUTYH</i>	MAP	Biallelic			○	AA	◎
<i>NBN</i>	Breast Ca				○	A	
<i>NF1</i>	NF1		○		○	A	△
<i>NF2</i>	NF2				○	AA	○
<i>PALB2</i>	Breast Ca		○		○	AA	◎
<i>PMS2</i>	Lynch				○	AAA	◎
<i>POLD1</i>	Colon Ca		○		○	B	
<i>POLE</i>	Colon Ca		○		○	B	○
<i>POT1</i>	Malignant Melanoma					B	
<i>PTEN</i>	PTEN hamartoma		○	○	○	AA	△
<i>RAD51C</i>	Ovarian Ca		○		○	A	◎
<i>RAD51D</i>	Ovarian Ca				○	A	◎
<i>RB1</i>	Retinoblastoma		○	○	○	AAA	△
<i>RET</i>	MEN2		○	○	○	AAA	◎
<i>SDHA</i>	HPPS				○	A	
<i>SDHAF2</i>	HPPS					AA	◎
<i>SDHB</i>	HPPS				○	AA	◎

<i>SDHC</i>	HPPS				○	AA	◎
<i>SDHD</i>	HPPS				○	AA	◎
<i>SMAD3</i>	Loeys-Dietz	non-tumor				A	
<i>SMAD4</i>	Juvenile Polyposis		○	○	○	AA	○
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers		○	○	○	AA	△
<i>TERF2IP</i>						B	
<i>TERT</i>	Acute Myeloid Leukemia					B	
<i>TGFBR1</i>	Loeys-Dietz	non-tumor				A	
<i>TGFBR2</i>	Loeys-Dietz	non-tumor			○	A	
<i>TMEM127</i>	Pheochromocytoma					B	
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni		○	○	○	AA	△
<i>TSC1</i>	Tuberous Sclerosis		○	○	○	AA	○
<i>TSC2</i>	Tuberous Sclerosis				○	AA	◎
<i>VHL</i>	VHL		○	○	○	AAA	◎
<i>WT1</i>	WT1-related Wilms				○	AA	○

(注1) 二次的所見が明らかになった際の開示推奨度

Grade (開示推奨度)	説明
AAA	・ 我国で変異キャリアに対する診療方針のガイドラインが存在する (ミニマムリスト 2019.1.21 版のもの)
AA	・ ACMG59 遺伝子 (ACMG SF v2) で遺伝性腫瘍原因遺伝子 ・ NCCN ガイドラインのうち、下記の主要論文で一致して開示推奨されているもの
A	・ NCCN ガイドラインの内、下記の主要論文での開示推奨が一致していないもの ・ 下記の主要論文で一致して強い開示推奨あるもの ・ ACMG59 遺伝子 (ACMG SF v2) で遺伝性腫瘍以外の原因遺伝子
B	・ 一論文でのみ開示推奨のあるもの

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) Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Sep 30. pii: a036590. doi: 10.1101/cshperspect.a036590. [Epub ahead of print]

Table 4. Hereditary cancer risk gene e and screening implications.

(注2) T-only panel で germline mutation を疑った検査をするか？

Grade	説明	根拠
◎	必ず疑って検査する	下記のいずれかの主要論文で無条件で推奨されている
○	できるだけ検査する	下記のいずれかの主要論文で、条件付きで推奨されている
記載なし	可能なら検査する	
△	臨床的に強く疑われ、特別な場合だけ検査する	臨床的に疑わしい場合のみ（むしろ、積極的に検査しない方向）P53、APCなど

1) Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, Donoghue MTA, et al. Ann Oncol. 2019 May 3. pii: mdz136. doi: 10.1093/annonc/mdz136. htt

2) [ps://academic.oup.com/annonc/article/30/8/1221/5485244](https://academic.oup.com/annonc/article/30/8/1221/5485244)

2) Identification and Confirmation of Potentially Actionable Germline Mutations in Tumor-Only Genomic Sequencing. Clark DF, Maxwell KN, Powers J, et al. JCO Precision Oncol

DOI <https://doi.org/10.1200/PO.19.00076>

Table 1. Genes Evaluated for inclusion in the Somatic Referral Pipeline.

3) Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Sep 30. pii: a036590. doi: 10.1101/cshperspect.a036590. [Epub ahead of print]

<注意事項>

- ・本リストは「ミニマムリスト」（がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 Grade1 ミニマムリスト案 (Ver1.2_20190121) <https://www.amed.go.jp/content/000045428.pdf>）の改訂版である。

- ・シングルサイト検査が外注検査として実施できることが大前提であり、本リストの遺伝子はそれが確認されている。

- ・「ミニマムリスト」作成時(2019年1月21日)は、シングルサイト検査を外注検査として実施できるものが極めて限られていたが、現時点では大半のものが実施可能となっており、大きく状況が変化している

- ・現在、NCC オンコパネルにおいては、ACMG59 遺伝子以外の germline（末梢血検体）の結果は返却されない。ACMG59 遺伝子以外の結果は、(腫瘍検体)－(末梢血検体)との差で表示されるため、germline のバリエーションは存在してもマスクされ、疑うこともできなくなる場合が多い。ただし、今後結果レポートの様式が変わる可能性はある。

- ・実際に開示するかどうかやその際の留意点等は、エキスパートパネルで十分検討される必要がある。

AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業 ゲノム情報患者還元課題

「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」研究班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 小杉真司