

熊本大学病院（連携病院）のがんゲノム医療への取り組みと課題

熊本大学 大学院生命科学研究部 臨床病態解析学講座

熊本大学病院 がんゲノムセンター

松井啓隆

熊本大学病院で実施した遺伝子パネル検査

2021年1月8日時点で、申込数は130件 (保険診療開始時点から)

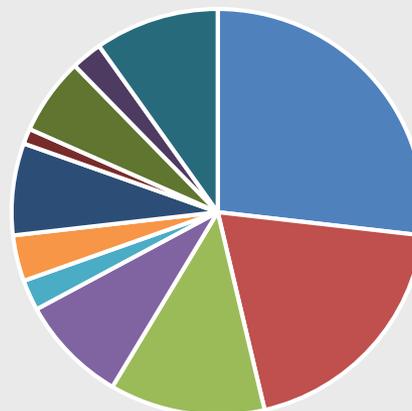
検査提出件数：82件

PleSSision検査	3件
OncoPrime検査	1件
FoundationOne CDx	76件
Oncoguide NCCオンコパネル	2件

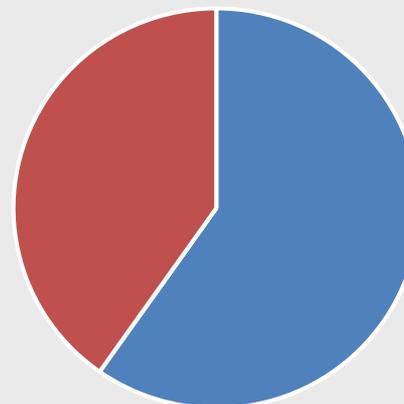
検査結果待ち・エキスパートパネル待ち	19例
結果が返され、エキスパートパネルまで終了したもの	63例
検体量不足による検査中止	9例
検体品質の問題による検査中止	1例
<hr/>	
パネル検査結果から治療推奨が得られた例	9例
パネル検査結果を参考に何らかの治療に至った例	5例

熊本大学病院における検査数と内訳

消化管	:22
消化器(肝胆膵)	:16
婦人科(子宮・卵巣)	:10
呼吸器	: 7
耳鼻咽喉領域	: 2
内分泌系	: 3
乳腺	: 6
脳神経	: 1
泌尿器(前立腺)	: 5
皮膚	: 2
希少がん・原発不明がん	: 8



- 消化管
- 消化器(肝胆膵)
- 婦人科(子宮・卵巣)
- 呼吸器
- 耳鼻咽喉領域
- 内分泌系
- 乳腺
- 脳
- 泌尿器(前立腺)
- 皮膚
- 希少癌・原発不明癌



- 院内
- 院外

検査実施数 : 82例

2021年1月8日時点での集計

前立腺がんに対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

(おそらくbiallelicな) *CDK12*変異の検出されたケース

治療抵抗性前立腺がん : FoundationOne CDx

MS-Stable

TMB: 5 Muts/Mb

CD274(PD-L1) amp. CN 7

PDCD1LG2(PD-L2) amp. CN 7

MCL1 amp. CN 6

ZNF487P-RET fusion (Z1; R3)

CDK12 p.P58fs*14 (VAF 31%)

CDK12 p.F336* (VAF 27%)

前立腺がんに対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

(おそらくbiallelicな) *CDK12*変異の検出されたケース

C-CATからの治験候補 (抜粋)

1. *CDK12*変異を根拠とした、オラパリブを用いた治験
(JapicCTI-194694, 194832)
2. *ZNF487-RET* fusionを根拠とした、RET阻害薬(セルペルカチニブ)の治験
(NCT03157128)

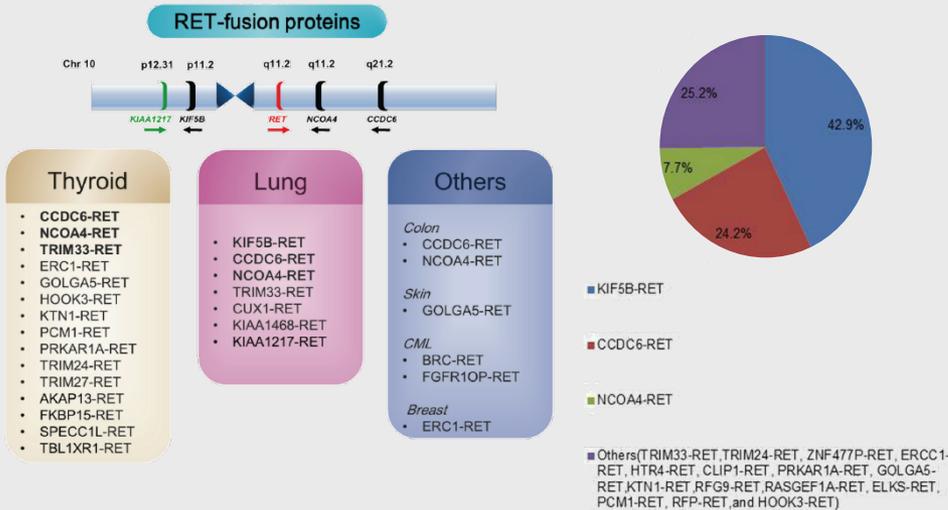
エキスパートパネルからの推奨

1. *ZNF487-RET* fusionを根拠とした、RET阻害薬の治験
(NCT03157128)

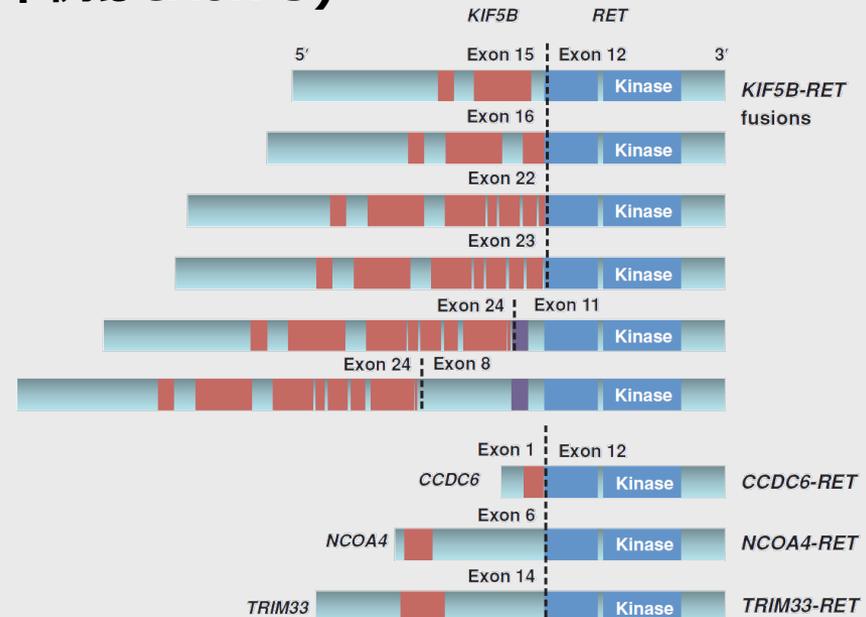
前立腺がんに対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

(おそらくbiallelicな) CDK12変異の検出されたケース

ZNF487-RET転座はこれまで報告が無い。



RET転座の多くは、RET遺伝子のexon11 or 12にbreakpointがある。
(本例はexon 3)

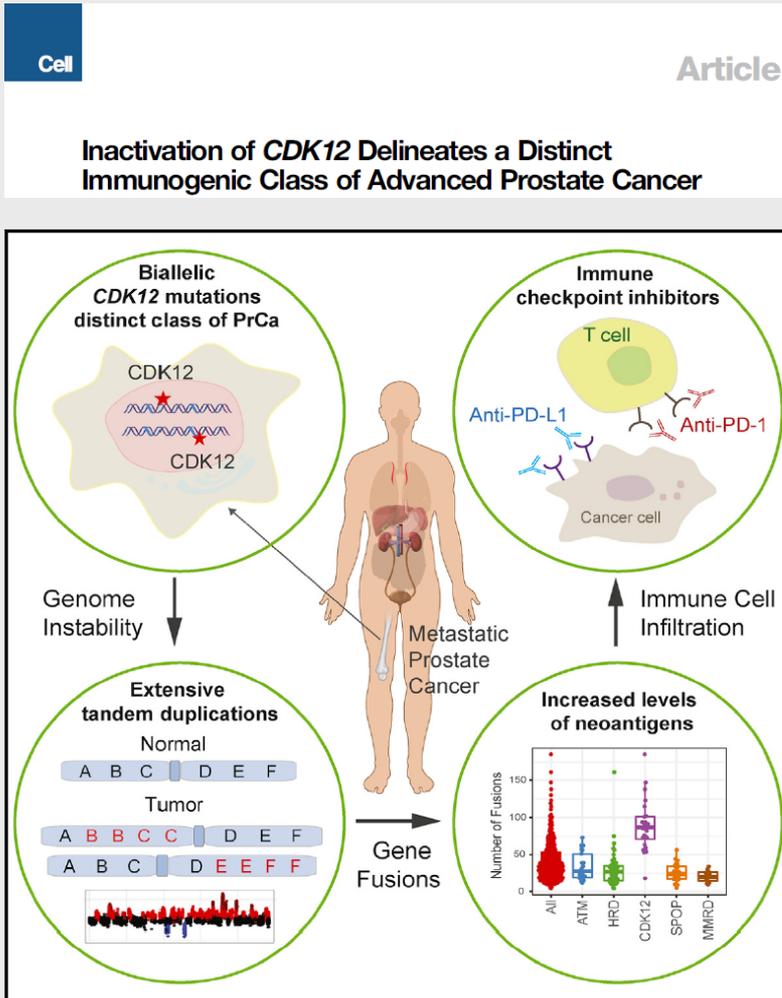


Ding S et al. Biomed Pharmacother 2020
doi: 10.1016/j.biopha.2020.110901.
Lee MS et al. Oncotarget 7(24), 36101-4, 2016

ゲノムしか解析していないので確定的では無いが、本例の転座をセルペルカチニブの治療標的と考えてよいのか?

前立腺がんに対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

(おそらくbiallelicな) *CDK12*変異の検出されたケース



- *CDK12*の両アレル機能欠失変異により、NHEJに障害が出る。
- その結果、focalなtandem duplicationが多数生じる。
(本例のパネル検査でも、同一染色体上の転座が3つ検出された)
- これによりneoantigenが増加するため、免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待できる。



MS-StableでTMBも低いので、免疫チェックポイント阻害剤の推奨は得られていないが、このような症例で免疫チェックポイント阻害剤が使えると良いかもしれない。

悪性黒色腫に対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

比較的まれな*BRAF*変異の検出されたケース

悪性黒色腫 : FoundationOne CDx

MS-Stable

TMB: 8 Muts/Mb

<i>BRAF</i>	p.V600R (VAF 47%)
<i>CCND1</i>	p.P287L
<i>PTEN</i>	p.P213S
<i>RAD51D</i>	splice site 904-2A>T
<i>TERT</i>	promoter -125_-124CC>TT

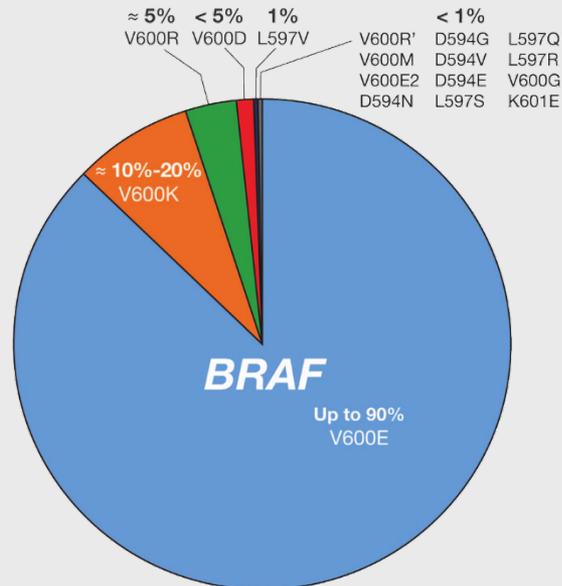
悪性黒色腫に対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

比較的まれな*BRAF*変異の検出されたケース

悪性黒色腫 : FoundationOne CDx

MS-Stable
TMB: 8 Muts/Mb

BRAF p.V600R (VAF 47%)



BRAF変異のうち少数例でV600R変異が検出される。

Malkhasyan KA et al. Melanoma Res 30(1), 107-12, 2020

V600R 6例中5例でBRAF阻害剤が有効であった。

Klein O. Eur J Cancer 49(5), 1073-9, 2013

悪性黒色腫に対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

比較的まれな*BRAF*変異の検出されたケース

本例では、先に行われたコンパニオン検査で*BRAF*変異陰性と判断されていた。

V600Rを検出できる検査と、そうでない検査がある。

BRAF mutation testing: the different tests

Whilst not an exhaustive list, the table below provides details of the available tests for identifying *BRAF* mutations. Regarding next generation sequencing, although this isn't available as a testing kit, for laboratories with sequencing technologies available this is an alternative to the below.

Test ^a	Method, instrumentation	Regulatory status	Analytical sensitivity LOD	<i>BRAF</i> mutations detected
THxID™- <i>BRAF</i> ¹ (bioMérieux, Inc.)	Real-time PCR, ABI7500 FastDx (open)	FDA ² CE-IVD	5% mutation level for V600E and K	V600E and V600K
cobas® 4800 <i>BRAF</i> V600 ³ (Roche Diagnostics)	Real-time PCR, Cobas 4800 (closed)	FDA ² CE-IVD	5% mutation level for V600E	V600E (V600K and V600D possibly by cross reactivity)
therascreen <i>BRAF</i> RGQ PCR Kit ⁴ (QIAGEN)	Real-time PCR, Rotor-Gene Q HDx 5plex HRM instrument (open)	CE-IVD	1.87% for V600E 4.3% for V600K	V600E, V600E complex, V600D, V600K, V600R
therascreen <i>BRAF</i> Pyro Kit ⁵ (QIAGEN)	Pyrosequencing, PyroMark Q24 System (open)	CE-IVD	Not established	Codon 600: V600A, V600E, V600G, V600M, Codons 464-469: G464E, G464V, G466E, G466V, G469A, G469E, G469V
INFINITI <i>BRAF</i> Assay (AutoGenomics, Inc.) ⁶	INFINITI Analyzer, INFINITI Plus Analyzer	CE-IVD	Not available	<i>BRAF</i> V600A, V600D, V600E, V600KRM
FoundationOne CDx (Foundation Medicine, Inc.) ⁷	NGS, multiple instruments	FDA ²	≤ 2.0% allele fraction for <i>BRAF</i> V600E and K	<i>BRAF</i> V600E, V600K, plus other genes

悪性黒色腫に対し、がん遺伝子パネル検査を行った例

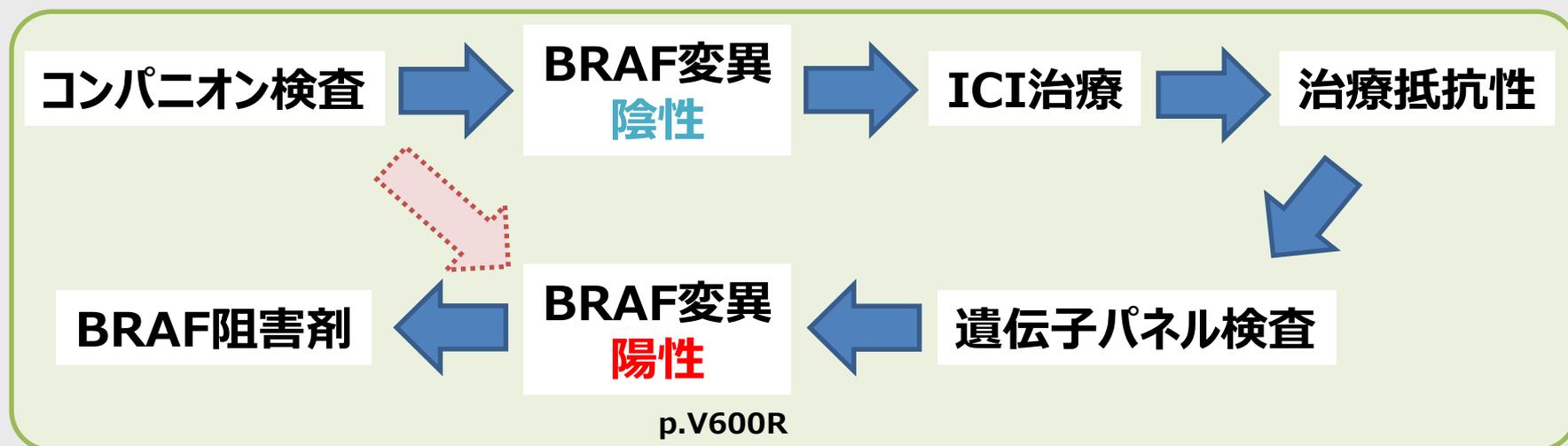
比較的まれな*BRAF*変異の検出されたケース

本例では、先に行われたコンパニオン検査で*BRAF*変異陰性と判断されていた。

コバス*BRAF* V600変異検出キット： *BRAF* V600E, V600D, V600Kを検出する。

THXID *BRAF* kit: *BRAF* V600E, V600Kを検出する。

FoundationOne CDx: *BRAF* V600E, V600Kを検出する。



コンパニオン検査の位置づけをよく考えておかないとならないかもしれない。

臨床検査専門医としての私見

1. ゲノムDNAの品質や収量に関する詳細な情報が欲しい。

- 特に核酸品質・収量の問題で検査ができなかった場合、その原因を探り、今後の改善につなげたい。
- 自施設で並行して確認するのが望ましいが、コストや人的資源の面でなかなか難しい。

2. 遺伝子バリエントの病的意義に関する根拠を明確にしたい。

- 公共データベースでVUSを含む全バリエントのチェックは行っているが、しばしば“known”(病的意義あり)であっても、その根拠が明確で無い場合がある。
- 治療方針の決定に利用される以上、ある程度根拠をもって判断したい。

謝辞

岡山大学

ゲノム医療総合推進センター 豊岡伸一先生、平沢晃先生、遠西大輔先生 他多数

熊本大学

がんゲノムセンター 岡本泰子看護師長 (がんゲノム医療コーディネーター)
甲斐あずさ事務担当 (ゲノムメディカルリサーチコーディネーター)

薬剤部 中村純平薬剤師 (がんゲノム医療コーディネーター)

病理部 三上芳喜先生
本田由美先生
川上史先生
西山尚子技師長

遺伝カウンセリングチーム 大場隆先生
柊中智恵子先生
佐々木瑠美先生

診療科の先生方 宮本英明先生
猿渡功一先生 他多数

がん相談支援センター 境佳子相談員 ほか

医療情報経営企画部 山ノ内祥訓先生

事務担当の皆さま 山口高明専門員
後藤理香(前)専門員 他多数

