

がん遺伝子パネル検査研修会申込み状況

	医療機関名	開催日	備考
1	医療法人八重瀬会 同仁病院	令和2年11月30日（月）	
2	沖縄赤十字病院	令和2年12月14日（月）	1件紹介あり
3	社会医療法人敬愛会 中頭病院	令和3年2月以降で調整中	
4			
5			

令和3年1月6日現在

がんゲノム医療 がん遺伝子パネル検査について

琉球大学病院がんセンター
増田昌人

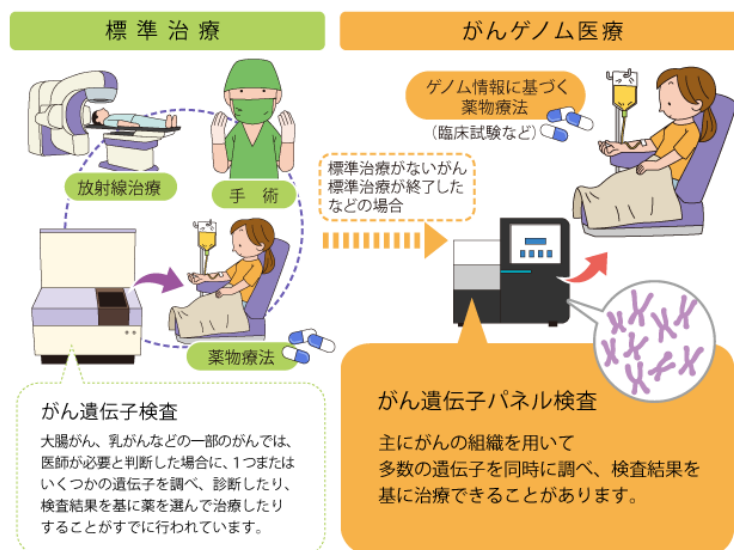
本日の内容

1. がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査について
2. 琉球大学病院がんゲノム医療外来への紹介方法について
3. 紹介時の注意事項について

本日の内容

1. がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査について
2. 琉球大学病院がんゲノム医療外来への紹介方法について
3. 紹介時の注意事項について

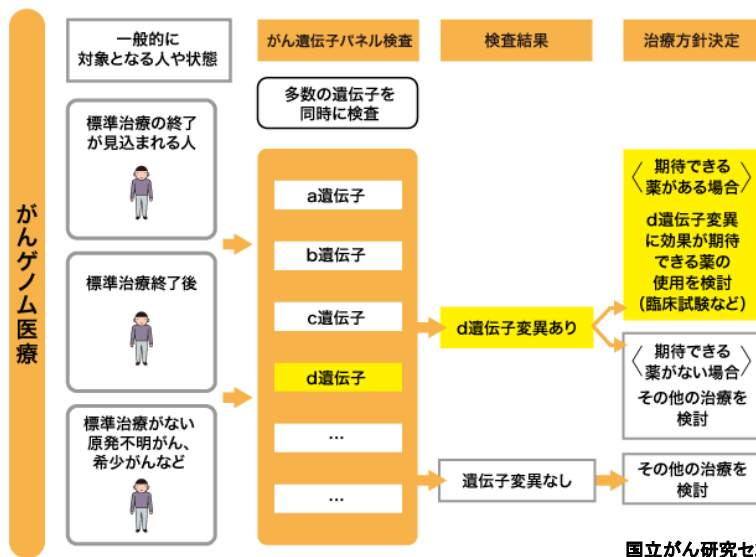
がんゲノム医療：遺伝子情報に基づくがんの個別化治療のひとつ



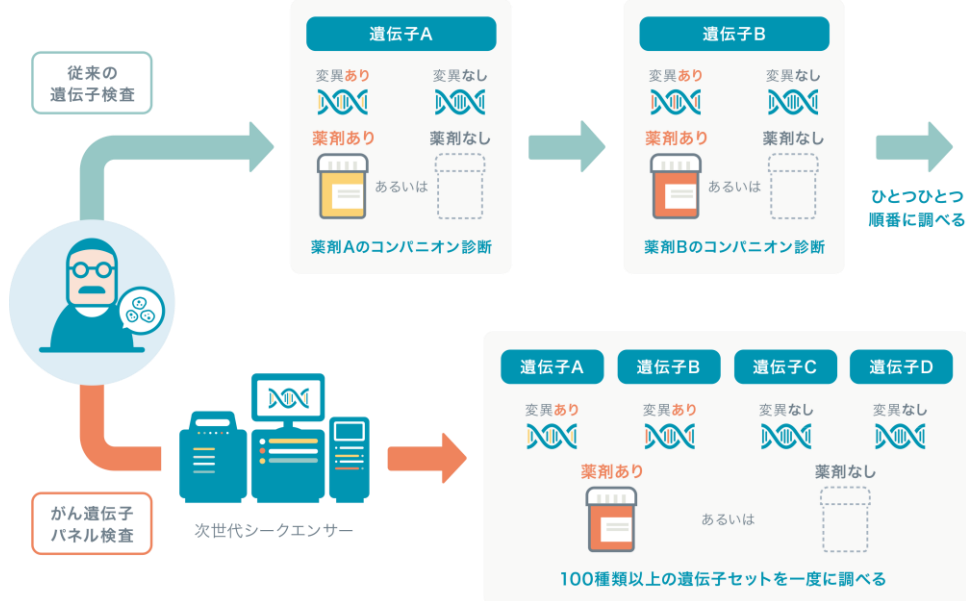
- 主にがんの組織を用いて、多数の遺伝子を同時に調べ、遺伝子変異を明らかにすることにより、一人一人の体質や病状に合わせて治療などを行う医療

国立がん研究センターがん情報サービスより

がん遺伝子パネル検査を用いたがんゲノム医療

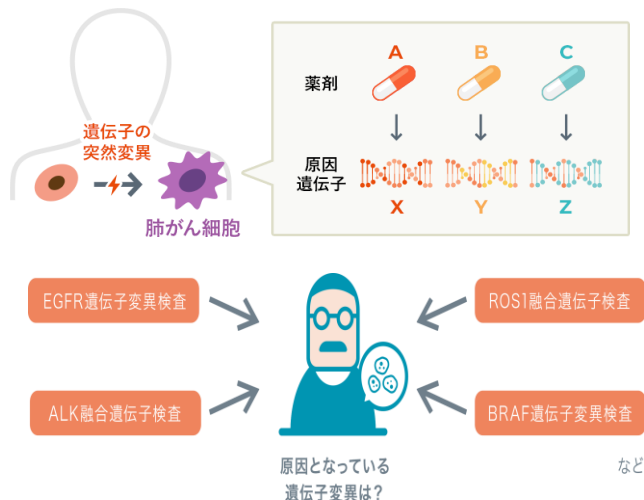


がん遺伝子パネル検査の流れ; 従来との検査の比較



がんの遺伝子変異と薬剤選択

例えば、肺がんでは？



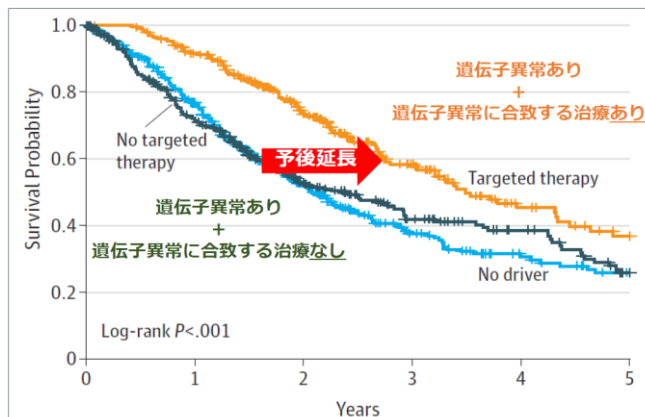
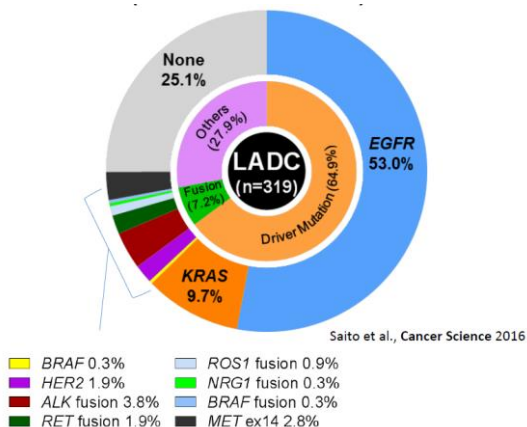
遺伝子変異等	関連する医薬品
活性型EGFR遺伝子変異	・アファチニブ ・エルロチニブ ・ゲフィチニブ ・オシメルチニブ
EGFRエクソン20 T790M 変異	オシメルチニブ
ALK融合遺伝子	・アレクチニブ ・クリゾチニブ ・セリチニブ
ROS1融合遺伝子	エヌトレクチニブ
BRAF V600E遺伝子変異	ダブラフェニブ (MEK阻害薬トラメチニブとの併用)
MET遺伝子エクソン14 スキッピング変異	カプマチニブ

肺がんにおける遺伝子異常と治療

肺がんでは遺伝子異常が
かなり検出できるようになった

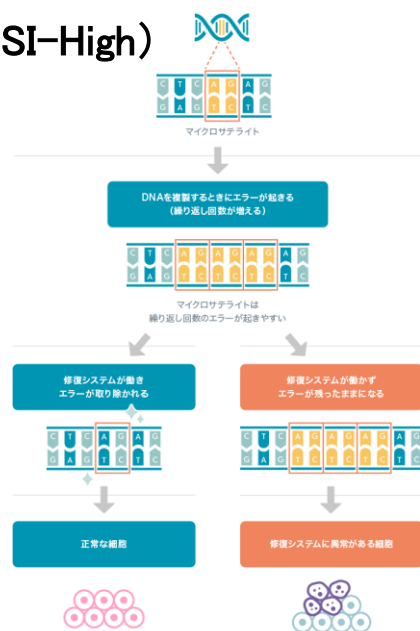
遺伝子異常に対応する薬物療法を行ったほうが予後が良い

対象：非小細胞肺がん患者(n=1,007)のEGFR, ALK, BRAF, ERBB2など10種のドライバー遺伝子異常を検索 (Kris MG et al. JAMA. 311(19): 1998-2006, 2014を改編)



高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)

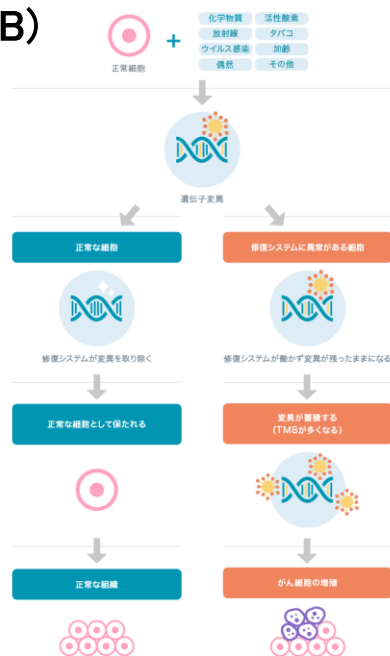
- ゲノムには数個のDNAからなる短い配列が何度も繰り返す「マイクロサテライト」と呼ばれる部分が存在する。高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)とは、マイクロサテライトの繰り返し回数に異常が起こった状態
- マイクロサテライトの異常がそのままがんの発生につながるわけではないが、MSI-Highを示す細胞ではDNAの修復システムに異常があり、がんが発生しやすい状態
- MSI-High固形がんにおいては、高頻度に遺伝子変異が起こることにより、がん細胞表面に新規のがん抗原(ネオアンチゲン)が数多く提示されること、また新しい抗原に誘引される様にリンパ球浸潤が高頻度で起こることから、免疫チェックポイント阻害薬によって抑制を解除されたT細胞の免疫の攻撃を受けやすく、より治療効果が得られやすいと期待されている
- 大腸がん、胃がん、膵臓がんなどの消化器系のがん、子宮内膜がんでも最もよくみられる。転移性大腸がんでは、患者の約3~5%にMSI-Highを示す腫瘍がみられる



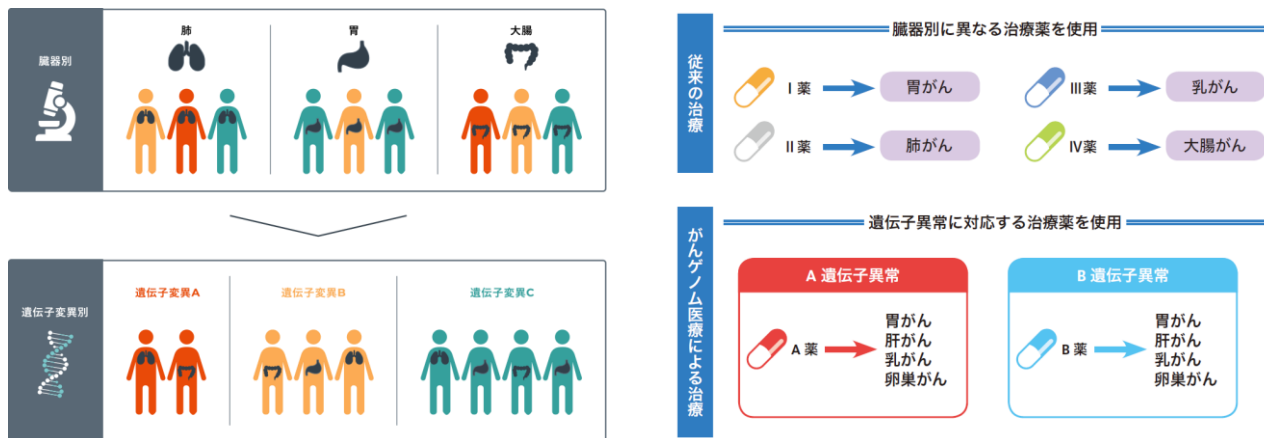
Nojadeh, JN. et al.: Microsatellite instability in colorectal cancer. EXCLI J 17: 159-168, 2018.を元に作成

遺伝子変異量Tumor Mutation Burden (TMB)

- がん細胞では、正常細胞と異なり時間の経過とともに遺伝子の変異(数と量)が蓄積していく。その変異の総量をTumor Mutation Burden (TMB)と呼ぶ。TMBが高いがん細胞では、免疫システムによって異物と認識される変異タンパク質(ネオアンチゲン)が多く作られている。
- TMBが高くなる要因として、悪性黒色腫では紫外線、非小細胞肺がんではタバコ由来の化学物質に曝されることが報告されている。また、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)が確認された大腸がん、子宮内膜がんでも、TMBが高いと報告されている。
- TMBは様々ながんで検討されていて、その量はがん種によって異なり、悪性黒色腫や肺がんのようにTMBが高いこともあれば、白血病のようにTMBが低いこともある。
- 現在、TMBが高いがんに対応した保険適用の薬剤はない。免疫チェックポイント阻害薬の奏効率と相関する可能性について検討が進んでおり、免疫チェックポイント阻害薬による治療を検討するための目安としてTMBの検査が行われる場合もある。
- がん遺伝子パネル検査による包括的な遺伝子解析プロファイリングによって、高値のTMBが認められれば、臨床試験中を含めた薬剤の選択肢など、エキスパートパネルによる治療方針決定の補助となる情報を得られる。

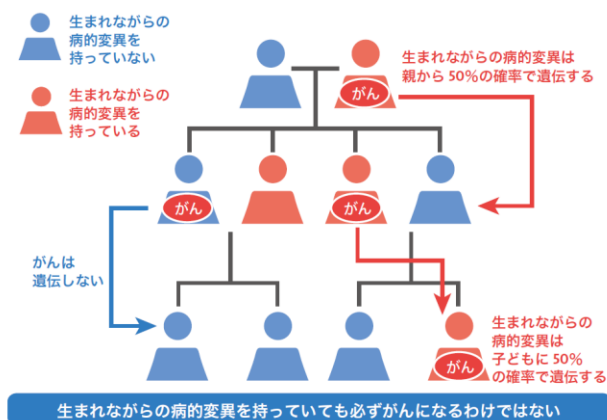


がんの診断・治療は、臓器別から遺伝子変異別へ



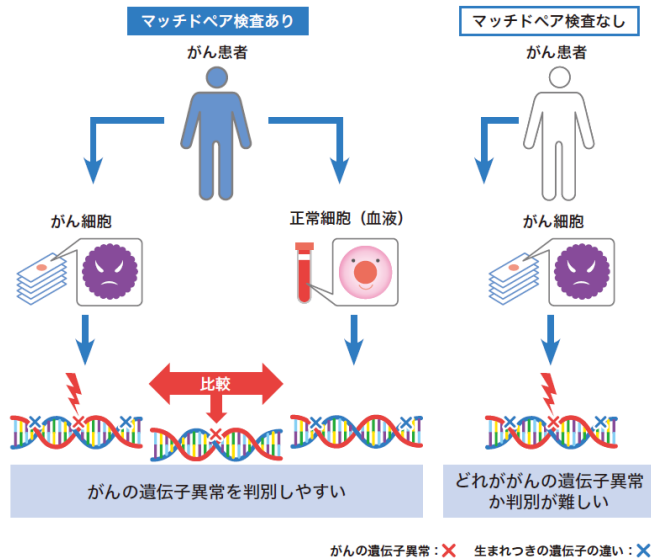
- ・ 診断方法、診断名は大きく変わる可能性がある
- ・ 治療に関しては、単純ではない。同じ遺伝子変異があっても、臓器特異性がかかなり高い

遺伝性腫瘍



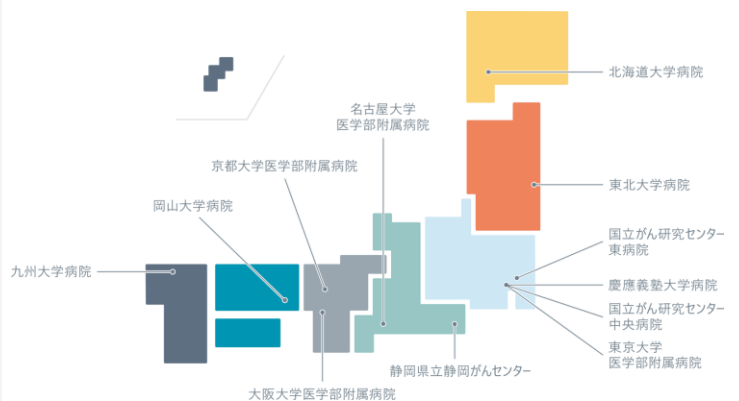
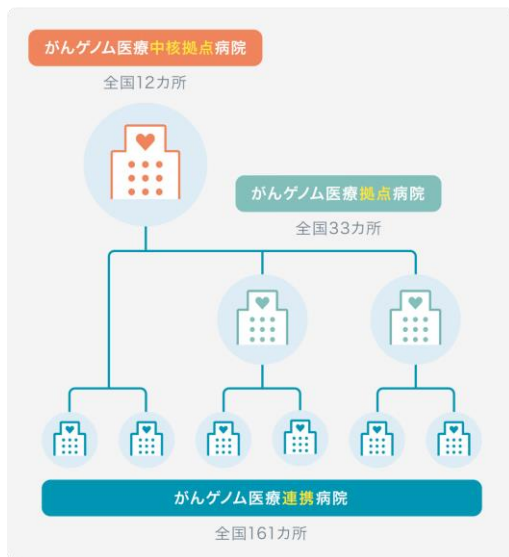
- ・ Lynch 症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸がん; hereditary non-polyposis colorectal cancer、HNPCC)
 - ・ 家族性大腸ポリポーシス (家族性大腸腺腫症)
 - ・ 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群
 - ・ Li-Fraumeni 症候群
 - ・ 遺伝性黒色腫
 - ・ Wilms 腫瘍 (腎芽腫)
 - ・ 遺伝性乳頭状腎細胞がん
 - ・ Von Hippel-Lindau 症候群
 - ・ 網膜芽細胞腫
 - ・ 多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 1 型
 - ・ 多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 2 型
- など

より正確な遺伝子異常の検査方法: マッチドペア検査

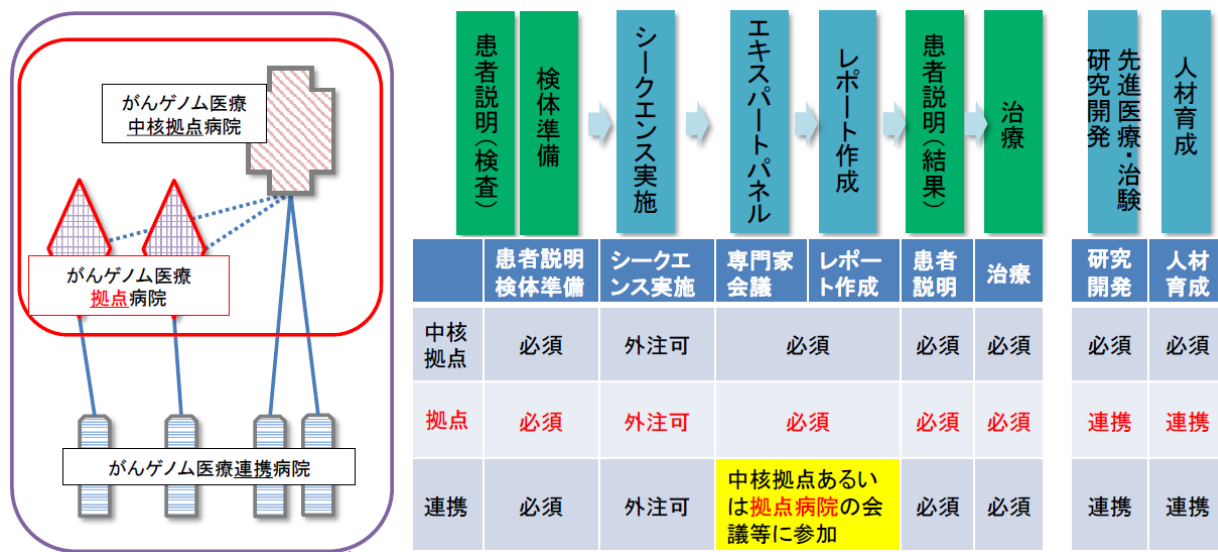


がんゲノム医療拠点病院

2020年4月現在

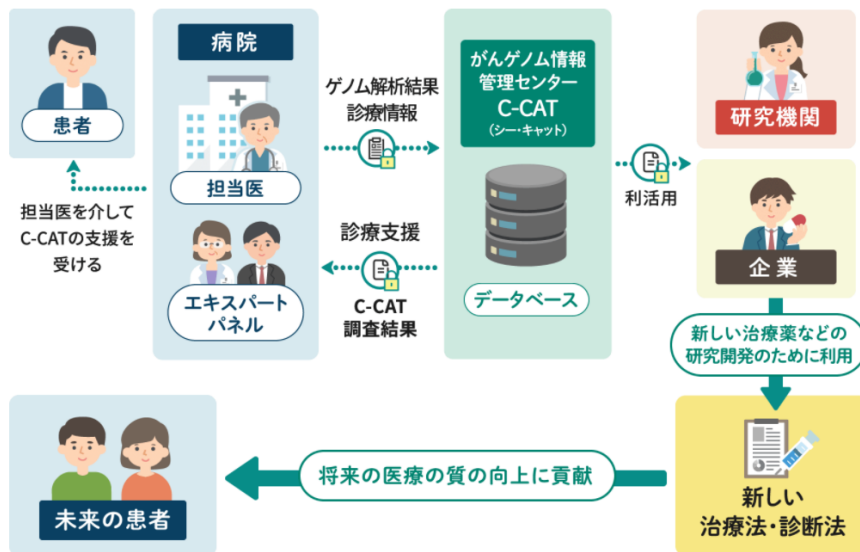


がんゲノム拠点病院とがん遺伝子パネル検査

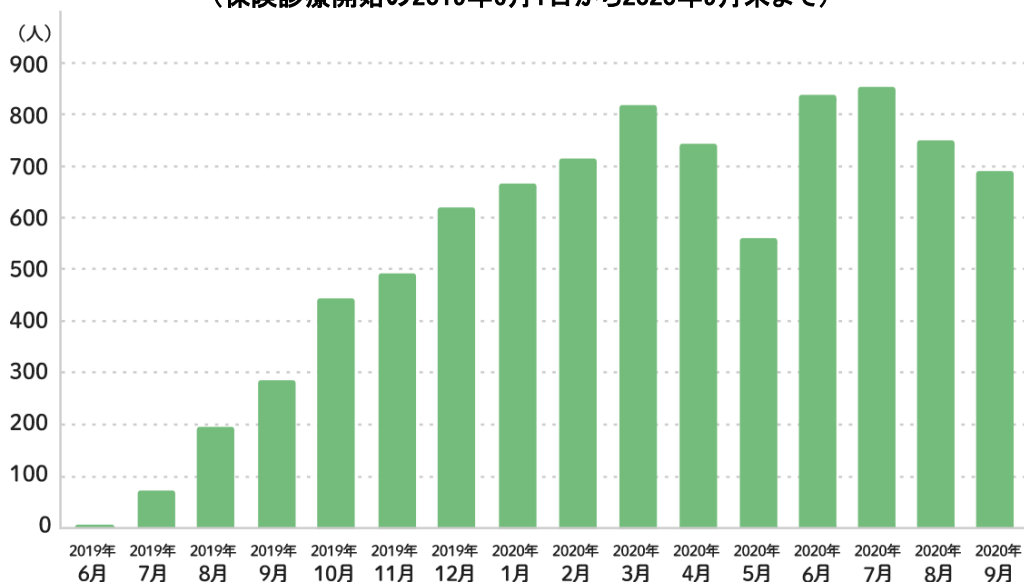


がんゲノム情報管理センター：C-CAT

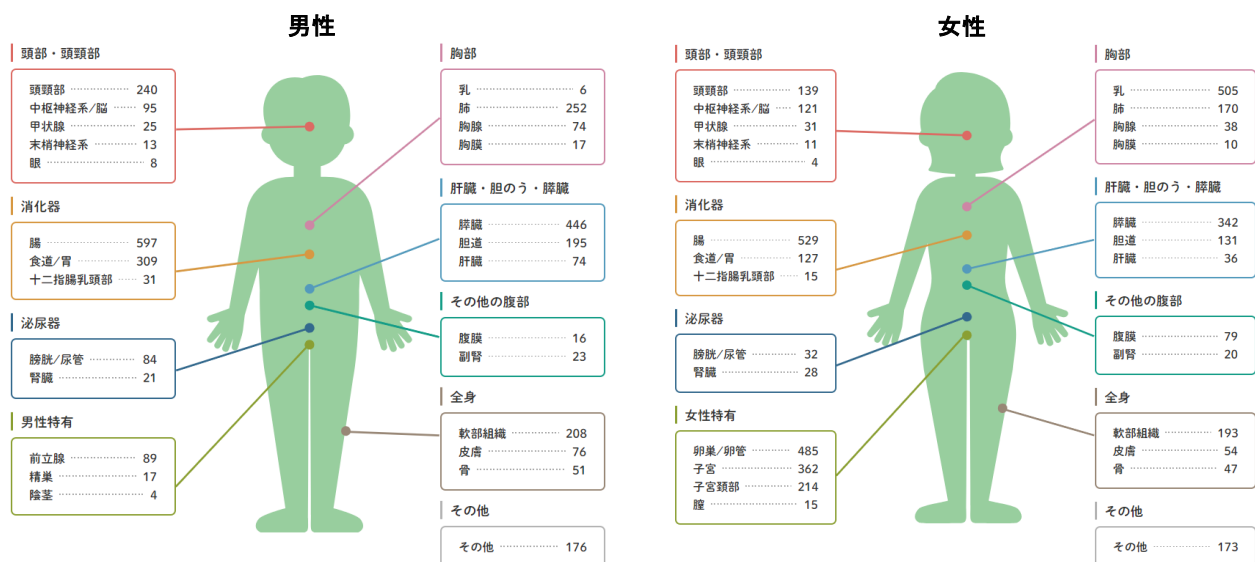
(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)



C-CAT登録人数：8,793人 (保険診療開始の2019年6月1日から2020年9月末まで)

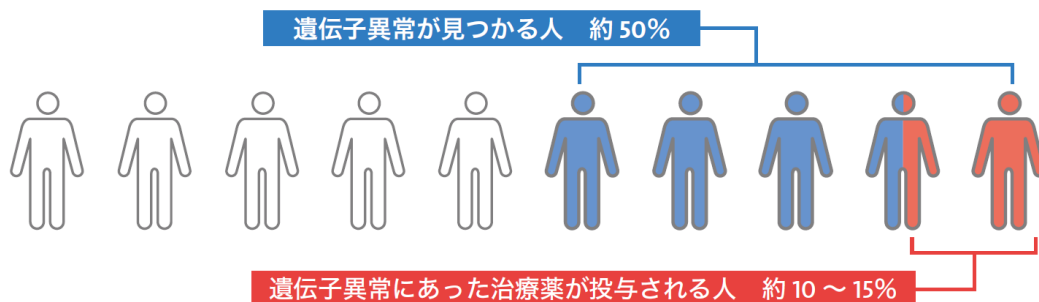


C-CAT登録データのがん種内訳



(単位=件、2020年8月末時点)

治療薬が見つかる確率



1. NCI-MATCH/ EAY131:17.2%(954/5,560例)

- 全米約1,100か所の医療機関が参加し、標準的治療が終了した進行固形がん(希少がんを含む)を登録。標準化された遺伝子プロファイル検査を行い、あらかじめ規定したアルゴリズムに従い、治験(39試験)に登録する

2. 国内臨床試験(TOP-GEAR)におけるデータ:17.2%(11/64例)

3. 我が国での保険診療におけるデータ:10.9%(88/805例) (2019年6月~10月の実績;厚生労働省調査)

本日の内容

1. がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査について

2. 琉球大学病院がんゲノム医療外来への紹介方法について

3. 紹介時の注意事項について

琉球大学病院「がんゲノム医療外来」概要

1. 開設日: 2020年7月1日(水)
2. 開設場所: 内科外来(外来棟2階)
3. 外来日: 毎週水曜日午後(完全事前予約制)
4. 担当医: がんセンター 増田昌人
(がん薬物療法専門医・指導医)
5. 対象患者
 - ・ 「がん遺伝子パネル検査」のみを目的として紹介された患者
(セカンドオピニオンの場合は、通常のセカンドオピニオン外来へ)
6. 紹介の具体的な手続き
 - ・ 通常の紹介患者と同様に、各医療機関の医療連携室等から、琉球大学病院医療福祉支援センターを通じて予約

<外来の内容>

- ・ 患者さん(必須)とご家族(または信頼できるご友人等)2~4名程度、合計3~5名で受診

1回目(インフォームド・コンセント)

- ・ 水曜日の午後に、完全事前予約制で行う。約1時間かけて、「がん遺伝子パネル検査」に関する説明と同意を行う

2回目(プレ遺伝カウンセリング)

- ・ 金曜日の午後に、完全事前予約制で行う。約30分かけて、「プレ遺伝カウンセリング」を受けていただく。日本人類遺伝学会専門医・指導医の知念安紹医師(小児科准教授)が担当

3回目(検査結果の説明)

- ・ 初診から約2~3か月後の水曜日の午後に、完全事前予約制で行う。約1時間かけて、「結果の説明」を行う。

対象患者さんの条件

1. 以下の3条件のいずれかを満たしている
 - ① 標準治療がない固形がん患者(希少がん、原発不明がんなど)
 - ② 局所進行若しくは転移が認められ、標準治療が終了となった固形がん患者
 - ③ 局所進行若しくは転移が認められ、標準治療の終了が見込まれる固形がん患者
2. 関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断している
3. 他院を含め、過去に「がん遺伝子パネル検査」を受けたことがない
4. 検査機関に提出できる既存の腫瘍組織検体がある。または、再生検することができる。

5. 経口摂取が可能である
6. ECOGが定めているPSが0~1である
7. 生命予後が3か月以上あると推定される
8. がん遺伝子パネル検査の実施2か月後に、造血能や臓器機能が維持され、がん薬物療法が可能である
9. 治療を行う本土の病院への外来通院が可能である
10. 3回にわたる外来受診時に、その都度、患者さん(必須)とご家族(または信頼できるご友人等)2~4名程度、合計3~5名程度が同席することが可能である

紹介時に用意していただくもの

1. チェックリスト
2. 診療情報提供書(紹介元医療機関の書式)
(正式な臨床診断名、臨床病期(cStage)、病理学的病期(pStage)、病理学的診断名を正確に記載)
3. **病理診断書のコピー**
4. 診断に用いた**病理標本(HE染色) 2枚**
5. **剥離防止スライドガラス未染5μm 25枚**
(1) 10%中性緩衝ホルマリンを使用したもの
(2) 伸展・乾燥のための加熱は避け、常温で管理したもの
* 詳細については、各検査会社へ直接確認
* **病理標本(HE染色)及び未染スライドは、初回外来受診前に、琉球大学病院医療福祉支援センターまで送付**
6. エキスパートパネル開催前 **臨床情報**(直接入力)
7. エキスパートパネル開催前 **薬物療法詳細一覧と有害事象一覧**(直接入力)
* 薬剤名は、実際に投与した**商品名(含む規格)**で記入

紹介患者・予約 申込書

- 通常の紹介患者と同様の予約方法
- 各医療機関の医療連携室等から、琉球大学病院医療福祉支援センター(シエント)を通じて予約を取っていた

申込日 平成 年 月 日	
琉球大学医学部附属病院 医療福祉支援センター シエント 送信先(FAX) 098-895-1498	
紹介患者・予約 申込書 (FAX 送信票)	
以下の項目についてご記入の上、診療情報提供書と併せて送信して下さい。	
紹介 元	患者氏名 担当医師 申込担当 診療科 〒 市 区 町 丁目 番 号 TEL () - - - -
診 断 書	診療科 (専門外来 科) ☐ 指定なし ☐ 医師指定 (医師)
	☐ 1週間以内 ☐ 1週間以降でも可(特に希望のある日: 月 日) ※外来表を参照して下さい。 ※医師や受診希望日については、ご希望に添えない場合がございます。
受 診 日	受診希望日 (月 日)
紹 介 目 的	紹介目的 (必ずご記入ください)
紹介患者基本データ	
(保険証又はカルテのコピーをFAXしていただける場合は、※印のみ記入して下さい。)	
フリガナ	姓 名 姓 名 続柄
患者氏名	男・女
生年月日	明・大・昭・平 年 月 日生 (歳)
住 所	〒 TEL () - - - -
電話番号	TEL () - - - -
保険者番号	公費負担番号
記 号	公費負担番号
保 険 種 別	公費負担番号
開始日	明・中・平 年 月 日
終了日	平成 年 月 日
国民健康保険の場合の個人負担割合	割 老人保険の場合の個人負担割合 割
※ 施設受診歴	☐ なし ☐ 不明 ☐ あり (診療券番号 - - -)
■ FAX受付時間 平日9:00~15:00 (土日・祝日・年末年始は除く) □ 専用FAX 098-895-1498 □ 専用TEL 098-895-1371 琉球大学医学部附属病院 医療福祉支援センター シエント	

必要書類1 エキスパートパネス開催前 臨床情報(その1)

- 必要書類に直接入力
- 正確に入力
- 免染およびコンパニオン診断の結果を正確に記載

エキスパートパネル開催前 臨床情報 (Ver.2.2)

- エキスパートパネル(EP)の開催時に、以下の形式の臨床情報が必要となります。正確な記載をお願いします。
- 特に血縁者におけるがん発生の状況は確実に問診を行い、正確な記録をお願いします。
- 家族歴については、4 枚目以降も、この書式をコピーしてお使いください。
- 楷書で記入をお願いします。

項目	内容
病理診断名	
診断日	(西暦) 2018/01/01
喫煙歴	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明 喫煙年数 年 1 日の本数 本
アルコール多飲歴	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明
ECOG PS	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 不明
重複がん	☐ 有 部位: (実際の入力に必要ですので、詳細な病名を記入してください。) ☐ 活動性有 ☐ 活動性無 ☐ 活動性不明 ☐ 無 ☐ 不明
多発がん	☐ 有 (活動性: ☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明) ☐ 無 ☐ 不明
登録時転移	☐ 無 ☐ 不明 ☐ 有 (部位: ☐ 腎臓 ☐ 脳 ☐ 咽頭 ☐ 喉頭 ☐ 鼻・副鼻腔 ☐ 肺 ☐ 胸腺 ☐ 肝 ☐ 胆道 ☐ 副腎 ☐ 子宮体部 ☐ 子宮頸部 ☐ 卵巣/卵管 ☐ 腸 ☐ 皮膚 ☐ 骨 ☐ 筋肉 ☐ 軟部組織 ☐ 膀胱 ☐ 髄膜 ☐ 骨髄 ☐ リンパ節/リンパ管 ☐ 末梢神経 ☐ 血液 ☐ 原発不明 ☐ その他)
がん症例	EGFR: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 EGFR-type: ☐ G719 ☐ exon-19 欠失 ☐ S768I ☐ T790M ☐ exon-20 挿入 ☐ L858R ☐ L861Q ☐ その他 ☐ 不明 EGFR-検査方法: ☐ CobasV2 ☐ Therascreen ☐ その他 ☐ 不明 EGFR-TKI 耐性後 EGFR-T790M: ☐ 有 ☐ 無 ALK 融合: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査

必要書類2 エキスパートパネス開催前 臨床情報(その2)

- 必要書類に直接入力
- 正確に入力
- 免染およびコンパニオン診断の結果を正確に記載
- 家族歴は、罹患年齢も含めて、詳細な聴取が必要

がん症例	ALK 検査方法: ☐ IHCのみ ☐ FISHのみ ☐ IHC+FISH ☐ RT-PCRのみ ☐ RT-PCR+FISH ☐ その他 ☐ 不明 ROS-1: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 BRAF(V600): ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 PD-L1 (IHC): ☐ Nivolumab/Dako2D-9(BMS/小野) ☐ Pembrolizumab/Dako2D-3(Merck) ☐ その他 ☐ 不明 PD-L1 (IHC)陽性率: % アスベスト曝露歴: ☐ 有 ☐ 無
乳がん症例	HER2(IHC): ☐ 陽性(0) ☐ 陽性(1+) ☐ 陽性増(2+) ☐ 陽性(3+) ☐ 判定不能 ☐ 不明 or 未検査 HER2(FISH): ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ equivocal ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明 or 未検査 ER: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 PgR: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 gBRCA1: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 gBRCA2: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
食道がん、胃がん、小腸がん、大腸がん症例	KRAS 変異: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 KRAS-type: ☐ Codon12 ☐ Codon13 ☐ Codon59 ☐ Codon61 ☐ Codon117 KRAS 検査方法: ☐ PCR-RSSO 法 ☐ その他 ☐ 不明 NRAS 変異: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 NRAS-type: ☐ Codon12 ☐ Codon13 ☐ Codon59 ☐ Codon61 ☐ Codon117 NRAS 検査方法: ☐ PCR-RSSO 法 ☐ その他 ☐ 不明 HER2(IHC): ☐ 陽性(0) ☐ 陽性(1+) ☐ 陽性増(2+) ☐ 陽性(3+) ☐ 判定不能 ☐ 不明 or 未検査 EGFR(IHC): ☐ 陽性(0) ☐ 陽性(1+) ☐ 陽性増(2+) ☐ 陽性(3+) ☐ 判定不能 ☐ 不明 or 未検査 BRAF(V600): ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査

家族歴 (血縁者におけるがんの発生について)

☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明
家族歴詳細①: 続柄 ☐ 父 ☐ 母 ☐ 親 (詳細不明) ☐ 子 ☐ 祖父母 (父方) ☐ 祖父母 (母方) ☐ 祖父母 (詳細不明) ☐ その他 がん種 ☐ 脳腫瘍 ☐ 口がん ☐ 咽頭がん ☐ 喉頭がん ☐ 鼻・副鼻腔がん ☐ 甲状腺がん ☐ 肺がん ☐ 胸腺腫瘍 ☐ 乳がん ☐ 食道がん ☐ 胃がん ☐ 大腸がん ☐ 肝がん ☐ 胆道がん ☐ 脾がん ☐ 腎がん ☐ 膀胱がん ☐ 前立腺がん ☐ 子宮体がん ☐ 子宮頸がん ☐ 卵巣/卵管がん ☐ 皮膚がん ☐ 原発不明 ☐ その他 罹患年齢 ☐ 10 歳未満 ☐ 10 歳代 ☐ 20 歳代 ☐ 30 歳代 ☐ 40 歳代 ☐ 50 歳代 ☐ 60 歳代 ☐ 70 歳代 ☐ 80 歳代 ☐ 90 歳以上 ☐ 不明
家族歴詳細②: 続柄 ☐ 父 ☐ 母 ☐ 親 (詳細不明) ☐ 子 ☐ 祖父母 (父方) ☐ 祖父母 (母方) ☐ 祖父母 (詳細不明) ☐ その他 がん種 ☐ 脳腫瘍 ☐ 口がん ☐ 咽頭がん ☐ 喉頭がん ☐ 鼻・副鼻腔がん ☐ 甲状腺がん ☐ 肺がん

必要書類3 エキスパートパネス開催前 薬物療法詳細一覧と 有害事象一覧

- 必要書類に直接入力
- 投与開始日・終了日、有害事象の発現日、最良総合効果、治療終了理由など、詳細な事項について、正確に入力する必要がある
- * 薬剤名は、実際に投与した商品名(含む規格)で記入

例1) フルオロウラシル注1000mg「トローワ」

例2) 5-FU注250mg



項目	内容
薬物療法 (EP 前)	実施の有無: ☐ 有 ☐ 無 治療ライン: ☐ 1 次治療 ☐ 2 次治療 ☐ 3 次治療 ☐ 4 次治療 ☐ 5 次治療以降 ☐ 不明 治療目的: ☐ 術前補助療法 ☐ 術後補助療法 ☐ 根治 ☐ 緩和 ☐ その他 実施施設: ☐ 自施設 ☐ 他施設 レジメン名: _____ 薬剤名 (商品名、規格): 例) シスプラチン点滴静注 25mg「マルコ」 _____ _____ _____ レジメン内容変更情報: ☐ 無 ☐ 有 (変更内容: _____) 投与開始日: _____ 2000/01/01 投与終了日: _____ 2000/01/01 または ☐ 継続中 終了理由: ☐ 計画通り終了 ☐ 無効中止 ☐ 副作用等で中止 ☐ 本人の希望により中止 ☐ その他の理由で中止 ☐ 不明 最良総合効果: ☐ CR ☐ PR ☐ SD ☐ PD ☐ NE
有害事象 (EP 前)	Grade3 以上有害事象の有無 (非血液毒性): ☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明
有害事象①	CTCAEv5.0 名称 日本語: _____ 最悪 Grade: ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 不明 発現日: _____ 2000/01/01
有害事象②	CTCAEv5.0 名称 日本語: _____

検査にかかる費用

- 1回目 24,860円 (3割負担) (8,288点) = がんゲノムプロファイリング検査 (検体提出時) 8,000点 + 初診料288点
- 2回目 220円 (3割負担) (73点) = 再診料73点
- 3回目 147,520円 (3割負担) (49,173点) = がんゲノムプロファイリング検査 (結果説明時) 48,000点 + 再診料73点
+ 遺伝カウンセリング加算1,000点 + 遺伝子関連/染色体検査判断料100点

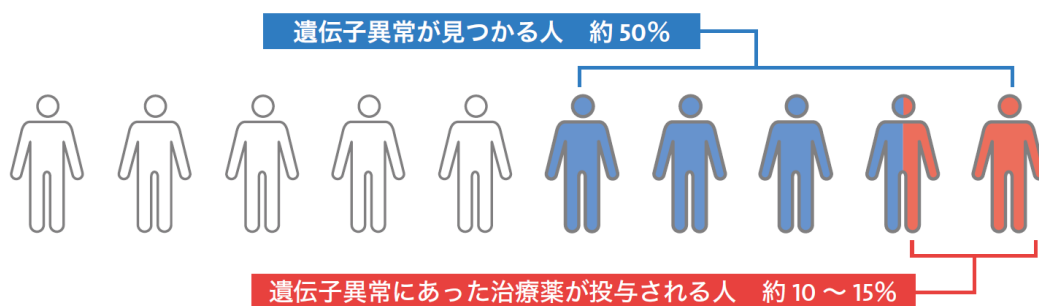
- 検体提出、結果説明ともに外来で実施。(入院中の場合、算定できない)
- 貴院に入院中の場合、琉球大学病院の外来に受診しても外来扱いにはならない
- 来院日調整の際は、必ず入院中でないか確認が必要
- 別の医療機関に入院中の場合も算定できない
- 入院中の場合は、退院してからの外来受診となる
- 不明な点は、琉球大学病院医事課へ直接問い合わせを

3 回目の外来での支払額		
限度額認定証適用区分	ア	147,520円
	イ	147,520円
	ウ	82,347円
	エ	57,600円
	オ	35,400円
非課税世帯		8,000円

本日の内容

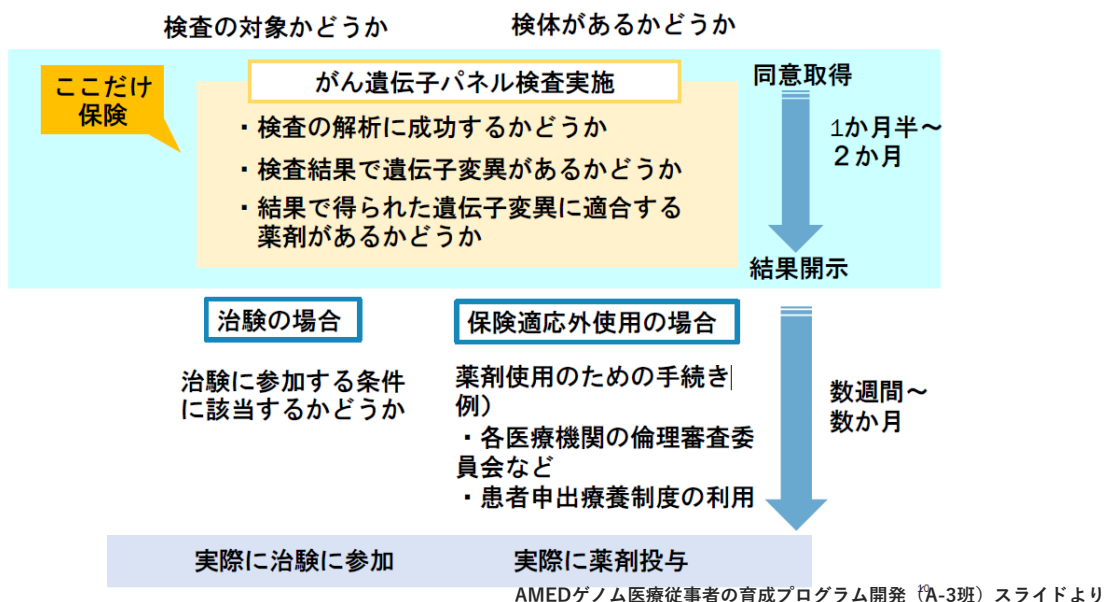
1. がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査について
2. 琉球大学病院がんゲノム医療外来への紹介方法について
3. 紹介時の注意事項について

治療薬が見つかる確率



1. NCI-MATCH/ EAY131: 17.2% (954/5,560例)
 - 全米約1,100か所の医療機関が参加し、標準的治療が終了した進行固形がん(希少がんを含む)を登録。標準化された遺伝子プロファイル検査を行い、あらかじめ規定したアルゴリズムに従い、治験(39試験)に登録する
2. 国内臨床試験(TOP-GEAR)におけるデータ: 17.2% (11/64例)
3. 我が国での保険診療におけるデータ: 10.9% (88/805例) (2019年6月～10月の実績; 厚生労働省調査)

がん遺伝子パネル検査後の治療までの道のり



がん遺伝子パネル検査の特徴

1. 結果が出るまでに1か月半～2か月程度かかる
 - ・ 病状が進行する可能性、それによる不安などを抱えて過ごす可能性がある
2. 検査を実施しても治療に結びつく結果が得られない場合が多い
 - ・ 抗がん剤治療終了し症状緩和中心の療養へ移行しなければならない場合がある
3. 治療は保険適応外もしくは治験、臨床試験のことが多い
 - ・ 治療する医療機関がこれまで治療してきた医療機関と異なる可能性、金銭的負担が増加する場合がある

4. 遺伝子の意味付けや治療薬の開発は、まだまだ発展段階
 - ・ 常に新しい情報を得ていく必要がある
5. 遺伝性腫瘍に関連した生殖細胞系列の遺伝子変化(遺伝子バリエーション)が検出される可能性がある
 - ・ 本人だけでなく、家族への支援が必要になる場合がある
6. がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院で検査を受ける必要がある(保険診療の場合)
 - ・ 治療している医療機関ではない、別の医療機関に検査目的で受診しなければならない場合がある。医療者間の情報共有が困難になる場合がある

AMEDゲノム医療従事者の育成プログラム開発 (A-3班) スライドより

がんゲノム医療外来での患者さんの声

説明と同意のとき

- もう次の治療がないと言われて
います。なんとか希望をかけた
い
- 治療につながる可能性が少ない
ことは分かっています。それでも
できることはしたい
- 「家族が受けてほしい」と言うの
で、家族のために受けます
- 自分のがんが、家族に遺伝する
かどうか気になっています

結果の説明のとき

- まだできる治療があるんですね、頑張ります
- 「治験」と言われても、どうしたらいいですか？
- 覚悟はしてました。今の治療を頑張ろうと思
います
- 抗がん剤治療一本でこれまでやってきたん
です。治療がもうできないと言われると、これ
からどうしたらいいか、、、
- 私のがんが遺伝するってことですよ
- 分かっているなら気を付けることができるん
だから、子どもたちに伝えたい

AMEDゲノム医療従事者の育成プログラム開発（A-3班）スライドより

外来受診までに、患者さんにご理解いただきたいこと（1）

- 1 (ある程度の) **正式な病名**
例) 肺の扁平上皮癌、胃の印環細胞癌、甲状腺の髄様癌
- 2 **正確なステージと病変の存在場所や再発の有無**
例) IV期で肺と肝臓に転移している、Ⅲb期だったが元の場所(直腸)で再発した
- 3 **直近の薬物療法について、①名称(略称)、②〇次治療、③最大効果(部分寛解or不変or増悪)、④次の治療に移行した理由(増悪or副作用)**
例) 3次治療としてトポテシン®とアービタックス®で治療して、4か月間はがんを抑えていた(=不変)が、5か月目にがんの勢いが強くなって(=増悪)、中止した
- 4 **今行っている薬物療法について、①名称、②〇次治療、③効果**
例) 4次治療としてスチバーガ®で治療しているが、3か月経ったので今月CTを撮って、薬の効き目を確認する予定
- 5 **がんゲノムパネル検査を受ける理由**
例1) これまでで行ってきた治療の効果が乏しいので 例2) もう標準治療がなくなったので

* 以上のことを説明し、理解していただき、主治医が紙に書いて、患者さんに渡していただくことが必要

外来受診までに、患者さんにご理解いただきたいこと（２）

- | | |
|---|--|
| 1 | 検査用の検体を確保するために、新たに手術や生検等は必要ない。
但し、検体の状況によっては、ごく少数だが検査ができないことがあること |
| 2 | 検査ができて、遺伝子の異常を発見できないことがあること |
| 3 | 遺伝子の異常が見つかったとしても、それに見合う薬剤がないことがあること |
| 4 | 薬剤があっても未認可の薬であることが多く、本土の病院で臨床試験等に参加しなければならないこと |
| 5 | その結果、これまでにがん遺伝子パネル検査を受けて新しい治療が見つかった患者さんは、1割にしかすぎないこと |

病理検体の注意事項



検体の作製基準

対象のがん種

固形がん

検体の種類

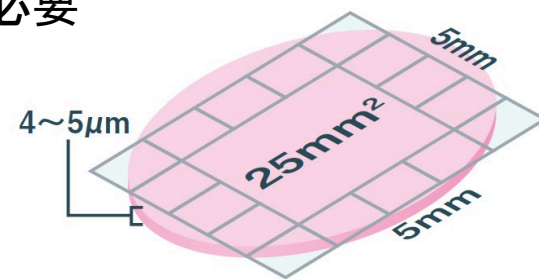
FFPE検体

- 厚さ4～5 μm 、表面積25 mm^2 以上*のFFPE組織切片を貼付したものを10枚作製し**、組織切片の合計体積が1 mm^3 以上となるようにしてください。

*: 表面積が25 mm^2 未満の場合は、切片の合計体積が1 mm^3 以上になるように、厚さ4～5 μm の切片の枚数を追加してください

バイオプシー(TBLB, 針生検, 消化管生検など)はより多くの未染が必要

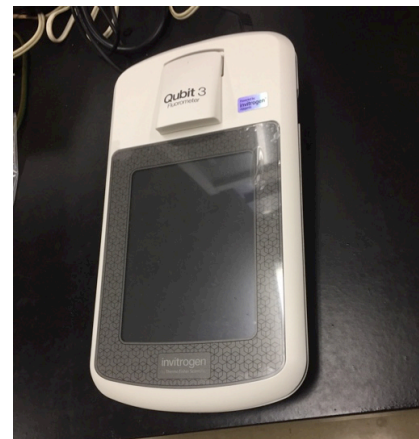
- 有核腫瘍細胞の割合(マクロダイセクション*後の領域として)は、30%以上**となるようにしてください(最適: 30%以上、最低: 20%以上)。



FFPEブロックの核酸品質は経年劣化していくことが明らかとなっている。経年による影響は、NGSの場合、使用する遺伝子パネルにより異なるが、作製後3年以内のFFPEブロックの使用が望ましい(C, R)。

FFPEブロックは、保管開始とともに検体品質指標(ΔCt 値)やNGS解析の成功率が変化するなど、核酸品質が経年劣化することがGI-SCREEN試験の結果から明らかになっており、可能な限りFFPEブロック作製時期が新しいものを用いることが望ましい(C)。

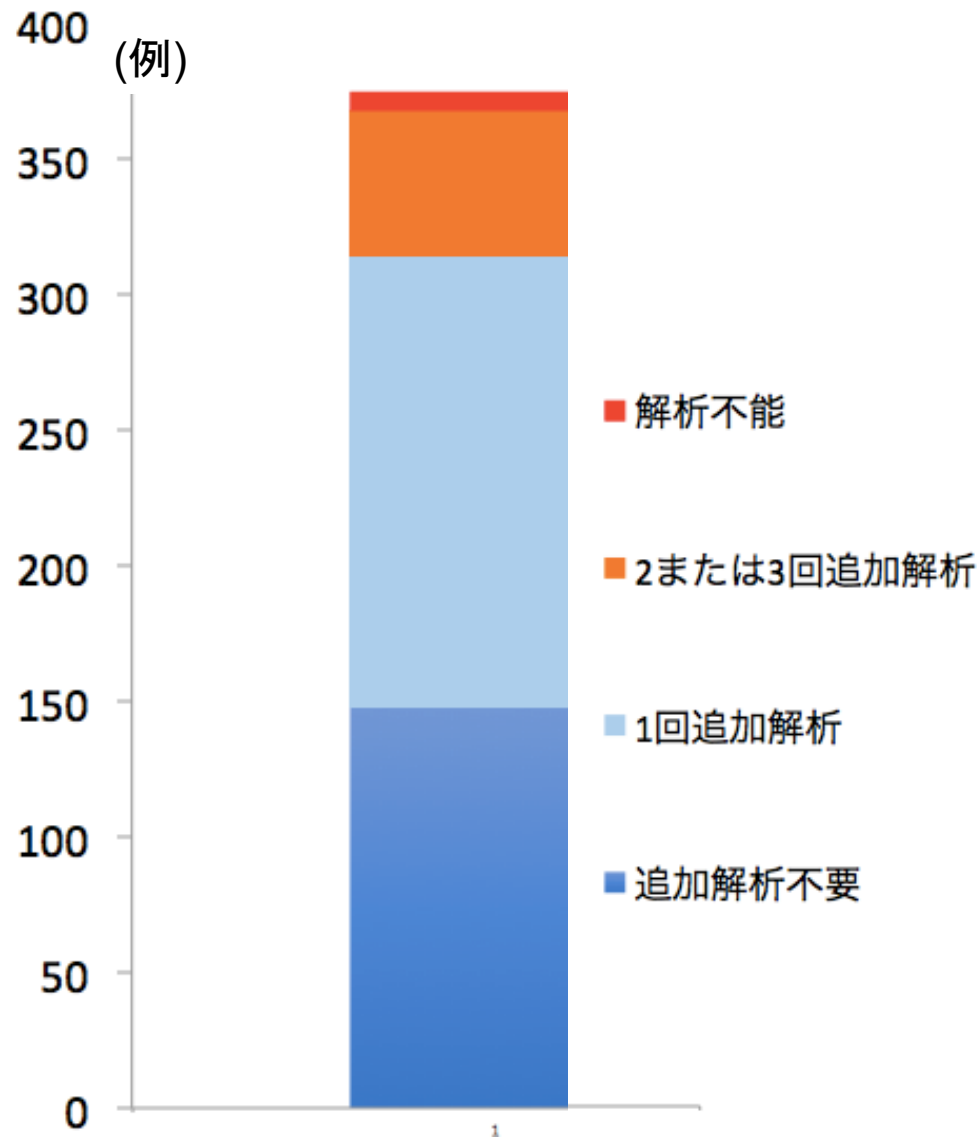
FFPE検体からのDNA抽出



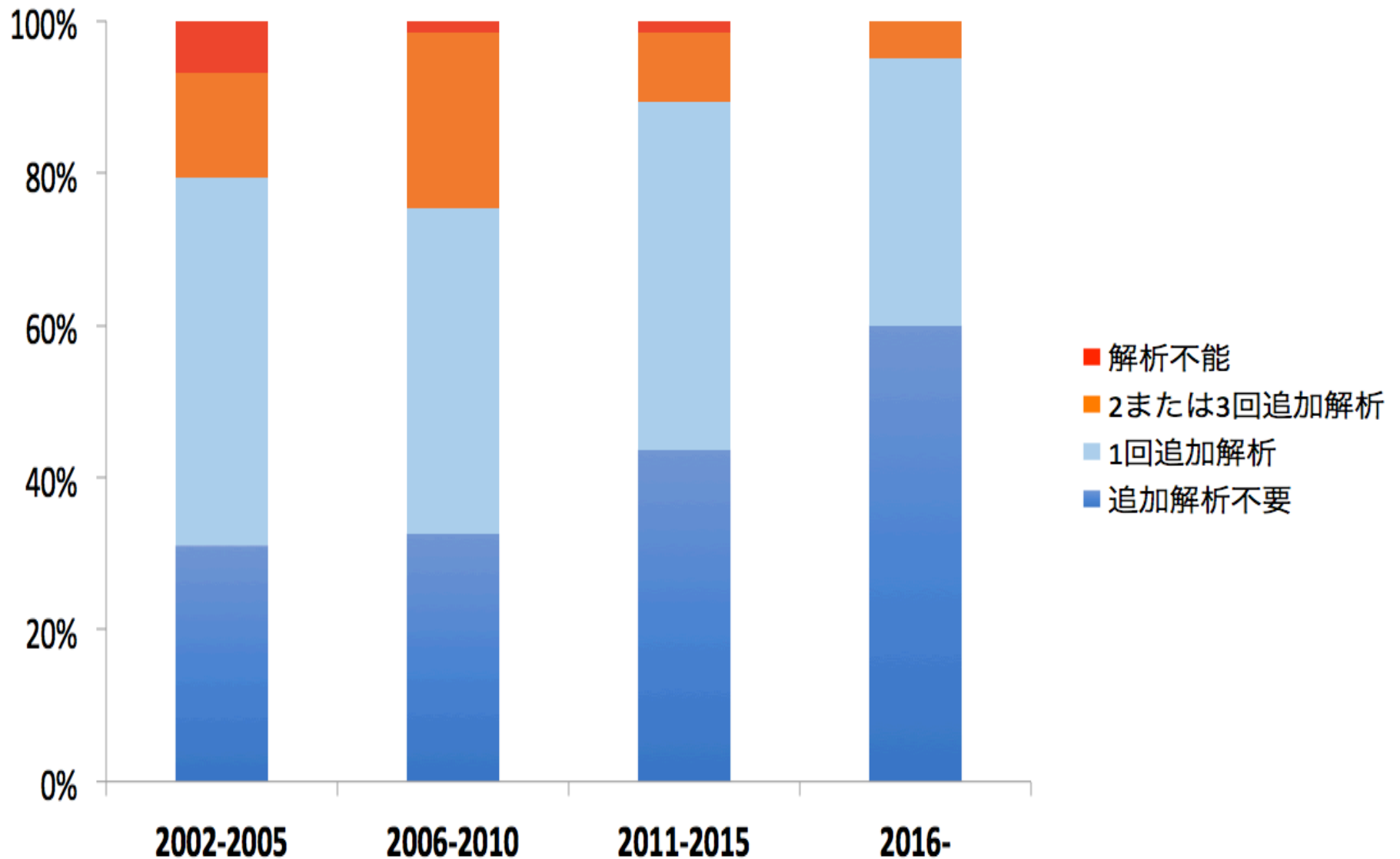
	細胞株		FFPE検体			
	HBL-1	CTB-1	正常扁桃	患者1	患者2	患者3
吸光度 (ng/ μ L)	1233	2146	210.6	192.5	498.7	138.5
Qubit (ng/ μ L)	1100	2133	62.2	16.5	54	5.65

FFPE検体は症例により質のバラつきが大きい

DLBCL遺伝子解析-全データ

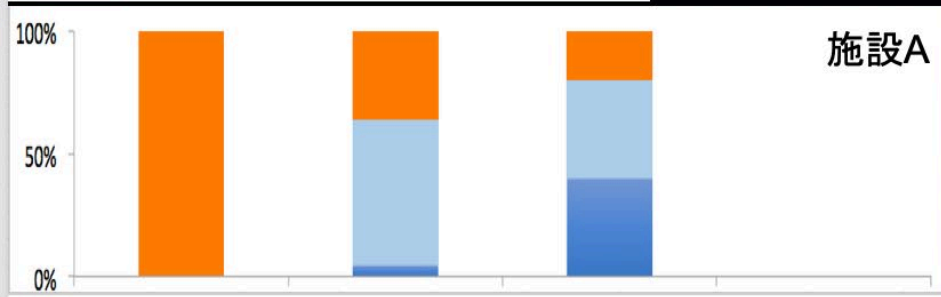


DLBCL遺伝子解析-検体の年代による違い

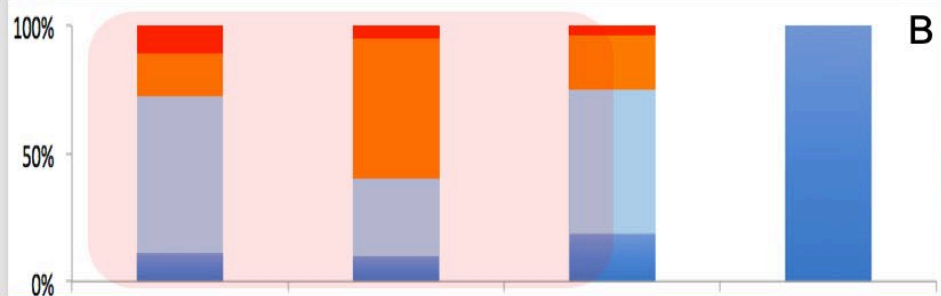


非緩衝ホルマリンを使用

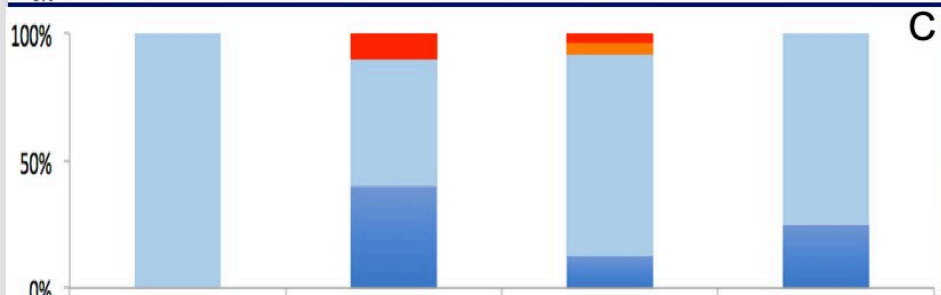
施設A



B



C



D

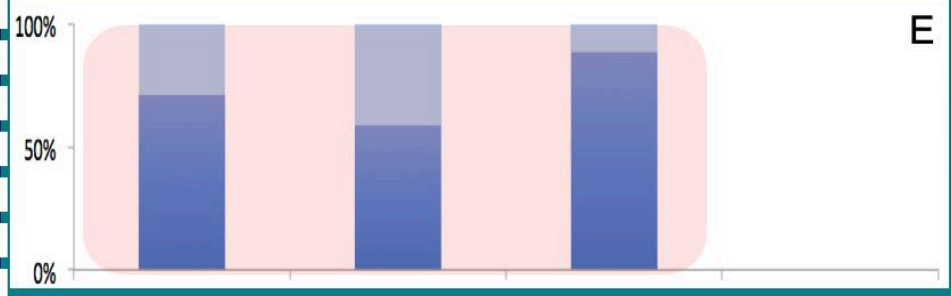


施設間差

右列は改良プロトコル

- 解析不能
- 2または3回追加解析
- 1回追加解析
- 追加解析不要

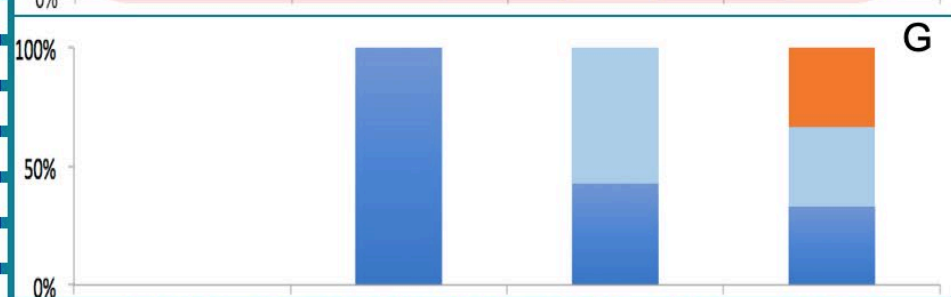
E



F



G



年代 2002-5 2006-10 2011-15 2016-

年代 2002-5 2006-10 2011-15 2016-

FFPE検体を用いた分子診断のプレアナリシス段階における主な影響因子

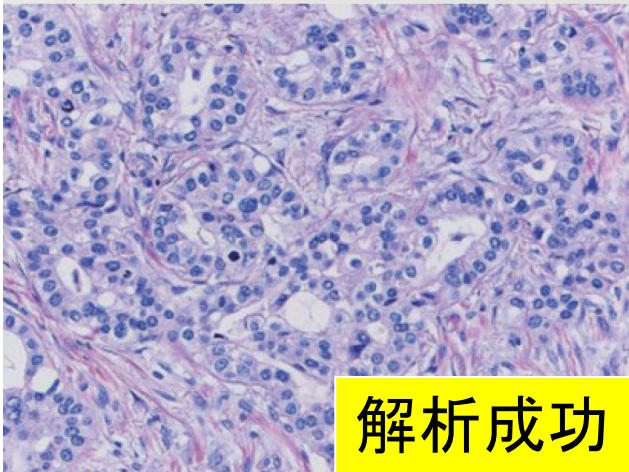
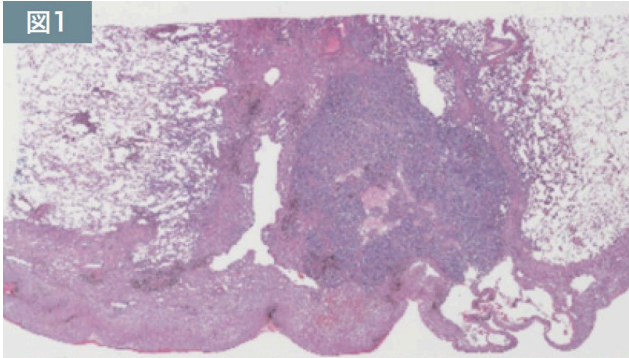
プレアナリシス 段階の工程	工程の主な 責任・担当者	影響因子
固定前プロセス	臨床医 (検体採取医)	● 血流停止から摘出までの時間(温虚血時間; warm ischemic time) ● 摘出から固定までの時間(冷虚血時間; cold ischemic time) ● 組織の大きさ
固定プロセス	病理医 病理技師	● ホルマリン固定液の組成や濃度、pH ● ホルマリン固定の時間や温度 ● ホルマリン固定時の固定液容量と組織量の比率 ● 固定液の組織浸透法(浸漬、注入、マイクロウェーブ加速など)
固定後プロセス	病理医 病理技師	● 組織プロセッサのタイプおよび機器試薬の交換頻度 ● 脱水・透徹条件(試薬の種類、温度、時間など) ● パラフィン浸透条件(パラフィンの種類、温度、時間など)

FFPE検体を用いた分子診断のプレアナリシス段階における主な影響因子

プレアナリシス 段階の工程	工程の主な 責任・担当者	影響因子
固定前プロセス	臨床医 (検体採取医)	● 血流停止から摘出までの時間(温虚血時間; warm ischemic time) ● 摘出から固定までの時間(冷虚血時間; cold ischemic time) ● 組織の大きさ
固定プロセス	病理医 病理技師	● ホルマリン固定の時間や温度 ● ホルマリン固定時の固定液容量と組織量の比率 ● 固定液の組織浸透法(浸漬、注入、マイクロウェーブ加速など)
固定後プロセス	病理医 病理技師	● 組織プロセッサのタイプおよび機器試薬の交換頻度 ● 脱水・透徹条件(試薬の種類、温度、時間など) ● パラフィン浸透条件(パラフィンの種類、温度、時間など)

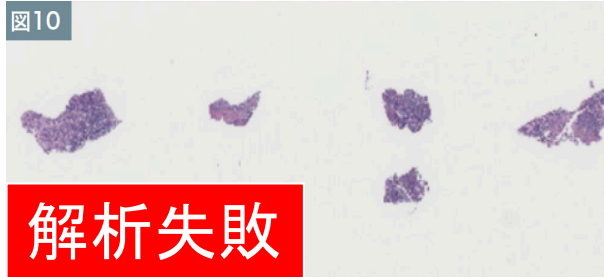
適切なブロック標本の選別

図1



解析成功

図10



解析失敗

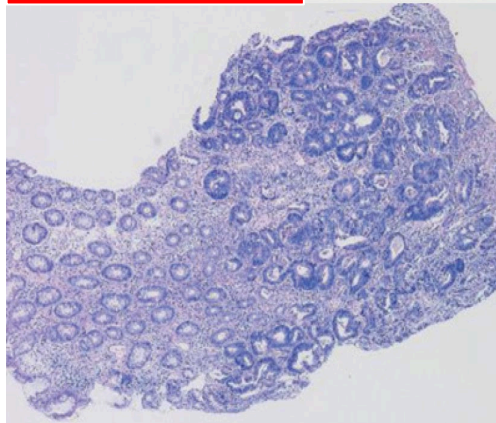
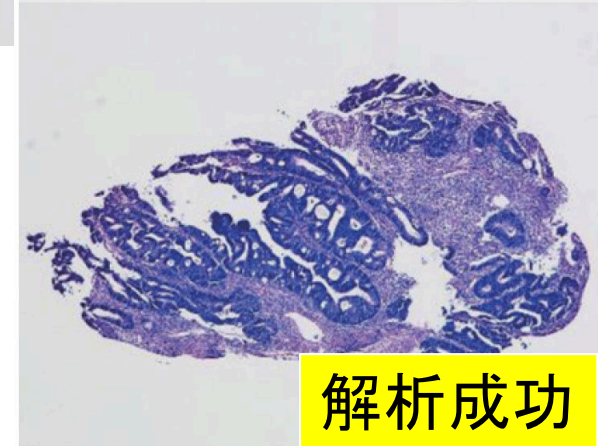
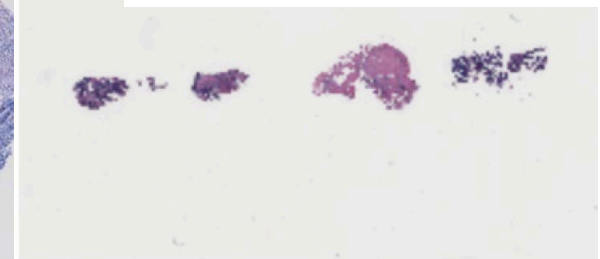


図5

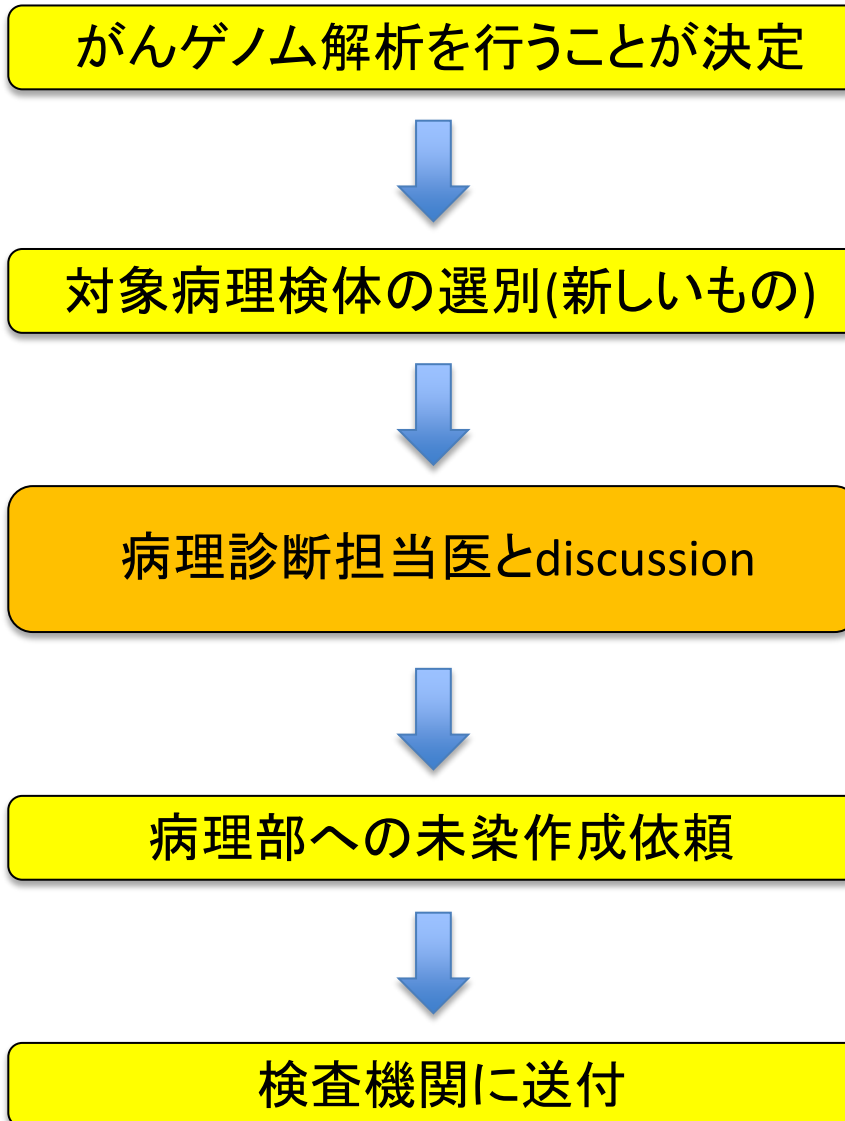


解析成功

- 生検検体は小さいために解析不能なことも多い
- 場合によっては解析できることも。
- 診断担当病理医と腫瘍細胞の割合や検体の大きさなどの議論が望ましい。

- 手術検体は豊富な核酸が採取可能
- 通常は複数ブロックが作成されているので診断担当病理医による適切な (腫瘍が含まれる) ブロックの選別が必要

実際の流れ



- 元の診断名は？
- 30%以上腫瘍はあるか
→他院標本の場合は必ず**HE標本と病理診断書**をつけてください
- 5x5mm以上の大きさがあるか
→現在、大きさに関わらず未染25枚で運用



検体の作製基準

対象のがん種

固形がん

検体の種類

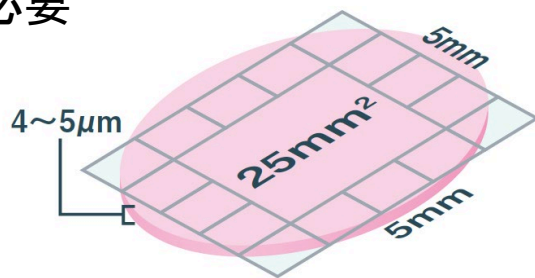
FFPE検体

- 厚さ4～5 μm 、表面積25 mm^2 以上*のFFPE組織切片を貼付したものを10枚作製し**、組織切片の合計体積が1 mm^3 以上となるようにしてください。

*: 表面積が25 mm^2 未満の場合は、切片の合計体積が1 mm^3 以上になるように、厚さ4～5 μm の切片の枚数を追加してください

バイオプシー(TBLB, 針生検, 消化管生検など)はより多くの未染が必要

- 有核腫瘍細胞の割合(マクロダイセクション*後の領域として)は、30%以上**となるようにしてください(最適: 30%以上、最低: 20%以上)。



FFPEブロックの核酸品質は経年劣化していくことが明らかとなっている。経年による影響は、NGSの場合、使用する遺伝子パネルにより異なるが、作製後3年以内のFFPEブロックの使用が望ましい(C、R)。

FFPEブロックは、保管開始とともに検体品質指標(ΔCt 値)やNGS解析の成功率が変化するなど、核酸品質が経年劣化することがGI-SCREEN試験の結果から明らかになっており、可能な限りFFPEブロック作製時期が新しいものを用いることが望ましい(C)。

琉球大学病院「がんゲノム医療外来」への紹介方法について（ Ver. 3.0 ）

1 「がんゲノム医療外来」の開始日

2020 年 7 月 1 日（水）

2 開設場所

琉球大学病院内科外来（外来棟 2 階）

3 担当医

琉球大学病院がんセンター 増田昌人（がん薬物療法専門医・指導医）

4 対象患者

「がん遺伝子パネル検査」のみを目的として紹介された患者

具体的には、資料 1 の患者チェックリストをすべて満たしている患者

＊従来の精査、診断、治療目的のがん患者の紹介は対象外

5 外来の内容

- （1）1 回目の外来は、「がん遺伝子パネル検査」に関する説明と同意を行う。原則として水曜日の午後に、完全予約制で行う。その際には、患者さん（必須）とそのご家族（または信頼できるご友人等）2 名程度、合計 3～5 名程度に同席していただく。おおよそ 1 時間を想定している。
- （2）2 回目の外来は、琉球大学病院遺伝カウンセリング外来（毎週金曜日）にて、プレ遺伝カウンセリングを受けていただく。その際には、患者さん（必須）とそのご家族（または信頼できるご友人等）2 名程度、合計 3～5 名程度に同席していただく。おおよそ 30 分を想定している。
- （3）3 回目の外来は、初診から約 2 か月後に、「がん遺伝子パネル検査」の結果の説明を行う。原則として水曜日の午後に、完全予約制で行う。その際には、患者さん（必須）とそのご家族（または信頼できるご友人等）2 名程度、合計 3～5 名程度に同席していただく。おおよそ 1 時間を想定している。

6 紹介の具体的な手続き

通常の紹介患者と同様に、各医療機関の医療連携室等から、琉球大学病院医療福祉支援センターを通じて予約を取っていただく（資料 2）

7 紹介時に準備していただくもの

資料 1 を参照

琉球大学病院「がんゲノム医療外来」紹介のための
事前チェックリスト (Ver. 3.0)

- ☐ 以下のいずれかを満たしている
- ☐ 標準治療がない固形がん患者（希少がん、原発不明がんなど）
 - ☐ 局所進行若しくは転移が認められ、標準治療が終了となった固形がん患者
 - ☐ 局所進行若しくは転移が認められ、標準治療の終了が見込まれる固形がん患者
- ☐ 関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断している
- ☐ 他院を含め、過去に「がん遺伝子パネル検査」を受けたことがない
- ☐ 検査機関に提出できる既存の腫瘍組織検体がある。または、再生検することができる。
- ☐ 経口摂取が可能である
- ☐ Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)が定めている Performance Status(PS)が 0～1 である
- ☐ 生命予後が 3 か月以上あると推定される
- ☐ 「がん遺伝子パネル検査」実施 2 か月後に、造血能や臓器機能が維持され、がん薬物療法が可能である
- ☐ 治療を行う医療機関への外来通院が可能である
- *注 治療する場合は、本土の医療機関となる可能性が高いと思われます
- ☐ 3 回にわたる外来受診時に、その都度、患者さん（必須）とそのご家族（または信頼できるご友人等）2～4 名程度、合計 3～5 名程度が同席することが可能である
- ☐ 検査結果の説明のための外来の予約は、施設間で行う。患者への連絡は紹介元医療機関で行う。
- ☐ 以下の書類及び物品がすべて揃っている
1. 本チェックリスト
 2. 診療情報提供書（紹介元医療機関の書式で結構です）
（正式な臨床診断名、臨床病期（cStage）、病理学的病期（pStage）及び病理学的診断名をきちんと記載してください）
 3. 病理診断書のコピー
 4. 診断に用いた病理標本（HE 染色） 2 枚
 5. 剥離防止スライドガラス未染 5µm 25 枚
 - ①10%中性緩衝ホルマリンを使用したもの
 - ②伸展・乾燥のための加熱は避け、常温で管理したもの

※詳細については、各検査会社へ直接お問い合わせください

※病理標本（HE 染色）及び未染スライドは初回外来受診前に、
琉球大学病院 医療福祉支援センターまで郵送ください
 6. エキスパートパネル開催前 臨床情報（別紙資料 3）（直接入力のみ）
 7. エキスパートパネル開催前 薬物療法詳細一覧と有害事象一覧（別紙資料 4）（直接入力のみ）
※薬剤名は必ず実際に使用した商品名及び規格（100mg/v）の記入をお願いします

チェックした日 年 月 日

チェックした病院代表医師名 (自署)

申込日 平成 年 月 日

琉球大学医学部附属病院

医療福祉支援センター シェント

送信先（FAX） 098-895-1498

紹介患者・予約 申込書（FAX 送信票）

以下の項目についてご記入の上、診療情報提供書と併せて送信して下さい。

紹介元	医療機関名		診療科		
	担当医師		TEL		
	申込担当者名		FAX		
診療依頼	診療科 (専門外来)	診療科 [科 (専門外来 科)]			
	担当医師	☐ 指定なし ☐ 医師指定 (医師)			
	受診希望日	☐ 1週間以内 ☐ 1週間以降でも可 [特に希望のある日: 月 日] ※外来表を参照して下さい。 ※医師や受診希望日については、ご希望に添えない場合がございます。			
	紹介目的 疾患名 (必ずご記入ください)				

紹介患者基本データ

(保険証又はカルテのコピーをFAXしていただける場合は、※印のみ記入して下さい。)

フリガナ			性別	被保険者氏名		続柄								
患者氏名			男・女											
生年月日	明・大・昭・平 年 月 日生 (歳)													
住所	〒													
電話番号	TEL (- -)													
保険情報	保険者番号						公費負担者番号							
	記号						公費負担医療の 受給者番号							
	番号						公費負担者番号							
	開始日	昭・平 年 月 日	公費負担医療の 受給者番号											
	終了日	平成 年 月 日												
	国民保険の場合の個人負担割合					割	老人保険の場合の個人負担割合					割		
※ 当院受診歴		☐ なし ☐ 不明 ☐ あり (診察券番号 - -)												

■ FAX 受付時間 平日9:00~15:00 (土日・祝日・年末年始は除く)

□ 専用FAX 098-895-1498

□ 専用TEL 098-895-1371

琉球大学医学部附属病院 医療福祉支援センター シェント

エキスパートパネル開催前 臨床情報 (Ver.3.0)

1. エキスパートパネル(EP)の開催時に、以下の形式の臨床情報が必要となります。
正確な記載をお願いします。
2. 特に血縁者におけるがん発生の状況は確実に問診を行い、正確な記述をお願いします。
3. 家族歴については、4 枚目以降も、この書式をコピーしてお使いください。

項目	内容
病理診断名	
診断日	(西暦) 2001/01/01
喫煙歴	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明 喫煙年数 年 1 日の本数 本
アルコール多飲歴	☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明
ECOG PS	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 不明
重複がん	☐ 有 部位: (実際の入力に必要ですので、詳細な病名を入力してください。) ☐ 活動性有 ☐ 活動性無 ☐ 活動性不明 ☐ 無 ☐ 不明
多発がん	☐ 有 (活動性: ☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明) ☐ 無 ☐ 不明
登録時転移	☐ 無 ☐ 不明 ☐ 有 (部位: ☐ 脊髄 ☐ 脳 ☐ 咽頭 ☐ 喉頭 ☐ 鼻・副鼻腔 ☐ 肺 ☐ 胸膜 ☐ 肝 ☐ 胆道 ☐ 副腎 ☐ 子宮体部 ☐ 子宮頸部 ☐ 卵巣/卵管 ☐ 膣 ☐ 皮膚 ☐ 骨 ☐ 筋肉 ☐ 軟部組織 ☐ 腹膜 ☐ 髄膜 ☐ 骨髄 ☐ リンパ節/リンパ管 ☐ 末梢神経 ☐ 血液 ☐ その他)
肺がん症例	EGFR : ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 EGFR-type:EGFR-Type EGFR-検査方法:EGFR検査方法 EGFR-TKI 耐性後 EGFR-T790M : ☐ 有 ☐ 無 ALK 融合 : ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 ALK 検査方法 : ALK検査方法 ROS-1: ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 BRAF(V600) : ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査 PD-L1(IHC) : IHC

肺がん症例	PD-L1(IHC)陽性率： %
	アスベスト暴露歴： ☐ 有 ☐ 無
乳がん症例	HER2(IHC)：IHC
	HER2(FISH)：FISH
	ER： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	PgR： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	gBRCA1： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	gBRCA2： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
食道がん、胃がん、小腸がん、大腸がん症例	KRAS 変異： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	KRAS-type：Type
	KRAS 検査方法： ☐ PCR-rSSO 法 ☐ その他 ☐ 不明
	NRAS 変異： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	NRAS-type：Type
	NRAS 検査方法： ☐ PCR-rSSO 法 ☐ その他 ☐ 不明
	HER2(IHC)：IHC強度
	EGFR(IHC)：IHC強度
	BRAF(V600)： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
肝がん症例	HBsAg： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	HBs 抗体： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	HBV-DNA(コピー数)
	HCV 抗体： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査
	HCV-RNA (コピー数)
皮膚がん症例	BRAF(V600)： ☐ 陰性 ☐ 陽性 ☐ 判定不能 ☐ 不明または未検査

家族歴（血縁者におけるがんの発生について）

☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明

家族歴詳細①：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

家族歴詳細②：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

家族歴詳細③：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

家族歴詳細④：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

家族歴詳細⑤：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

家族歴詳細⑥：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

家族歴詳細⑦：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

家族歴詳細⑧：

続柄

がん種

その他の場合:

罹患年齢

エキスパートパネル開催前 薬物療法詳細一覧と有害事象一覧 (Ver.3.0) (/)

1. エキスパートパネル(EP)の開催時に薬物療法の情報が必要となります。
これまでに投与したレジメンすべてについて、正確な記載をお願いします。
2. 右上に○／△（総枚数）の形式で記入してください。
3. 2 枚目以降も、この書式をコピーしてお使いください。
4. 薬剤名は必ず実際に使用した商品及び規格（100mg/v 等）の記入をお願いします。

項目	内容
薬物療法（EP 前）	実施の有無： ☐ 有 ☐ 無
	治療ライン：ライン
	治療目的：目的
	実施施設： ☐ 自施設 ☐ 他施設
	レジメン名：
	薬剤名（商品名、規格）：例）シスプラチン点滴静注 25mg「マルコ」
	レジメン内容変更情報： ☐ 無 ☐ 有（変更内容 ）
	投与開始日：2000/01/01
	投与終了日：2000/01/01 または ☐ 継続中
	終了理由：理由
	最良総合効果： ☐ CR ☐ PR ☐ SD ☐ PD ☐ NE
有害事象（EP 前）	Grade3 以上有害事象の有無（非血液毒性）： ☐ 有 ☐ 無 ☐ 不明
有害事象①	CTCAEv5.0 名称 日本語：
	最悪 Grade： ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 不明
	有発現日 2000/01/01
有害事象②	CTCAEv5.0 名称 日本語：
	最悪 Grade： ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 不明
	発現日 2000/01/01
有害事象③	CTCAEv5.0 名称 日本語：
	最悪 Grade： ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 不明
	発現日 2000/01/01