

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient

Harriet Druker^{1,2}, Kristin Zelle³, Rose B. McGee⁴, Sarah R. Scollon⁵, Wendy K. Kohlmann⁶, Katherine A. Schneider⁷, and Kami Wolfe Schneider⁸

田村 智英子

認定遺伝カウンセラー(米国、日本)

FMC東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部 / 順天堂大学医学部附属順天堂医院 遺伝相談外来

c_tamura@t3.rim.or.jp

Li-Fraumeni症候群(以下LFS)の遺伝カウンセリングのポイント(恒松、田村)

① 一般的な遺伝性腫瘍と共通の基本的事項

② 特殊な留意事項

LFSの遺伝カウンセリングでは、従来の遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングの要素に加えて、考慮すべき事項が存在する

AACRのレビューより

- 遺伝カウンセラーはエキスパートで、遺伝性が疑われるような小児がんの場合、診断がついた当初から遺伝カウンセラーが関わるのが重要(田村註:米国の遺伝カウンセラーの場合)
- 特有の配慮事項が存在する

LFSの遺伝カウンセリング:特殊な留意事項

- ① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解する必要性
- ② 小児期発症のがんを扱うことの特異性
 - 子どもと話す、罹患者、非罹患者と話す
 - 小児科医、小児がんの専門家との連携が重要
- ③ がん既発症・未発症の子どもにおける遺伝子検査
- ④ 子どもにいつ、どのように伝えるか話し合い、実行につなげる
- ⑤ 遺伝子検査結果の報告書を当事者に渡しておくことの重要性
- ⑥ 生命保険等の問題
- ⑦ 家族歴が顕著でない状況での配慮が必要
 - 副腎皮質腫瘍、脈絡叢がん、かなり若い年齢での乳がんなど
- ⑧ 遺伝子検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合の配慮が必要
 - 可能であれば放射線治療を避ける
 - 治療の有益性を優先
 - 二次がんに注意
- ⑨ 家族の複雑なグリーフ過程の支援が有用

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解する必要性

LFSでは、ゲノムの守護神とも称される *TP53* 遺伝子がうまく働かなくなるため、発症する可能性のあるがんの種類が全身にわたる。

人々は、いつどこのがんが出るかわからない状況で不安や恐怖をかかえながら日々過ごすことになる。しかも、多岐にわたるがんすべてを早期発見できる方法は存在せず、毎年様々な検診を受けても完璧なサーベイランスは不可能なのが現実である。

乳房など予防的切除手術の対象となる臓器もあるが、検診も難しく予防的手術もできない臓器のがんのリスクもあり、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションをもっていることがわかった人の心中が穏やかではないことは、想像に余りある。

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

② 小児期発症のがんを扱うことの特異性

- ▶ 子どもと話す、罹患親、非罹患親と話す
- ▶ 小児科医、小児がんの専門家との連携が重要

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングで日常的に接する機会が多いリンチ症候群や HBOC と異なり、LFS ではがんが小児期に発症する可能性が高い。

LFS の遺伝カウンセリングを行う者は、状況によって、子どもや未成年の子ども自身と話す場合もあり、親と協力しながら未成年の子どもの年齢に応じてわかりやすい説明を行ったり、思春期の子どものなどの複雑な心情に配慮したりしながら、遺伝カウンセリングを行う技術が求められる。

がんと診断された子どもの親の心情はがん患者本人とは異なる場合があることに配慮しながら、親と話す際にも、成人患者本人と話すのとは異なるスキルが必要。罹患親と非罹患親の異なる心情にも配慮が必要。

小児科医、特に小児がんの専門家との連携が重要。

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

③ がん既発症・未発症の子どもにおける遺伝子検査

一般的に遺伝性腫瘍の遺伝子検査は未成年では行わないことが多いが、LFS では、がんが小児期に発症する可能性が高く、小児がんが治療によく反応することから、遺伝子検査を成人まで持ち越し、早く行った方が子どもの利益になる場合が多い^{*)}。また、LFS が背景にある小児がんの既発症者では、二次がんの発症リスクが高い。したがって、がん既発症・未発症の子どもにおける生殖細胞系列の *TP53* 遺伝子の検査実施の意義は大きい^{*)}が、実際の検査実施に関しては様々な意見があり、現状ではケースバイケース^{**)}で状況を考慮しながら子どもにおける *TP53* 遺伝子検査を実施していることが多い。

最終的に未成年の遺伝子検査を行うかどうかの決断は、子どもの最善の利益を考慮しつつ親が決めることになるが、ある程度大きくなった子どもには、子どもにも説明して同意(インフォームド・アセント)を得る。

子どものがんの診断を知らされた親は、子どもの遺伝子検査によって *TP53* 遺伝子の病的バリエーションがあると判明した後に確実に有効な予防・検診の手段がないことを知っても、子どもの遺伝子検査を希望することが多いことは、複数の報告がある^{***)}。

- *) Li FP, et al. J Natl Cancer Inst 84: 1156-1160, 1992
- **) Evans DG, Familial Cancer 9: 65-69, 2010
- **) Alderfer MA, et al. Cancer 121(2): 286-293, 2015
- **) Patenaude AF, et al. J Clin Oncol. 14(2):415-421, 1996

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

④ 子どもにいつ、どのように伝えるか話し合い、実行につなげる

TP53 遺伝子の病的バリエーションをもっていることが幼少時に判明している場合、あるいは、子どもの遺伝子検査が行われていなくても、子どもが TP53 遺伝子の病的バリエーションをもつ可能性があったり、臨床的に LFS 家系だとされたいたりする場合に、こうした事実を子どもにいつどのように伝えるかを親と相談しておくことは重要

親にとつてこうした事実を子どもに伝えることは容易ではないが、子どもには、自分の身体に起きていることや将来のがんリスクなど自分の健康管理上重要な情報を知る権利がある

何歳になつたら話すべきという共通見解はないが、多くの子どもは、小学校にあがる前頃までには、遺伝子。や遺伝という概念が理解できなくても自分の体質や病気について漠然と理解することができようになり、小学校高学年頃までには遺伝的な体質や予防・治療法についてもある程度理解できるようになる

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

⑤ 遺伝子検査結果の報告書を当事者に渡しておくことの重要性

LFS に限ったことではないが、遺伝性腫瘍の遺伝子検査結果の情報は、異なる地域に住み受診する病院や診療科も異なる可能性がある多くの血縁者が代々、長い年月の間、利用していくものなので、多くの血縁者がその情報を健康管理に活かしていくことができるように親族に情報を伝えていくためには、検査を受けた人自身が、病的バリエーションの遺伝子上の位置などの情報も含まれた遺伝子検査結果報告書をもつことが重要

子どもの頃に検査した場合は、子どもが成人する前に、子ども自身に親から結果の紙が渡されていることを確認する。また、LFS を疑って検査をしたが TP53 遺伝子の病的バリエーションは見つからなかったという情報も親族にとつて役立つ場合があるので、陰性の結果もきちんと渡しておく

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

④ 子どもに伝える(つづき)

親が子どもに秘密にしていることがあると、それを敏感に感じ取った子どもが、大人が想像し得ないようなことを考えて苦悩していたり、不登校などの心理的不適応になつたりする場合もあり、親が LFS の情報を子どもにいつまでも隠していることは望ましくない

子どもの精神的発達、知的発達や性格などをいざばん把握しているのは親なので、親の考えを尊重しながら、何歳頃までどの程度まで話しか話し合っておき、その年齢になつたら子どもに伝えたいかどうかを親に確認し、詳しい説明を医療者が行つたり伝えたい後の子どもに継続的なサポートが提供される場を紹介したりするなど、必要な支援を行う

LFS 家系の親ががんなどで死亡した後、残されたもう一方の親などが子どもに対して、亡くなった親の家系が LFS 家系であることを伝えそびれているケースが散見される。残されているほうの親やその親族は自身が LFS によるがんリスクに直面していない中、子どもに LFS のことを伝えたい、子どもに亡くなった親と同じ体質があると一言いくといった気持ちがあり、LFS 家系の親が子どもに話をするとは違つた心理的な難しさがあることを理解し、子どもの健康管理上 LFS に関する情報を子ども自身がある程度理解しておくことが重要であることを親に伝え、子どもに情報を伝える過程を支援していくことが望ましい

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

⑥ 生命保険等の問題

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは、がんリスクにつながる遺伝子の病的バリエーションをもつがん未発症者が、任意加入の生命保険や医療保険、学資保険などにおいて、病気がなくても遺伝子の病的バリエーションをもつことを理由に加入時や将来の保険金支払い時の差別に直面する可能性がある、という話をすることが多い

実際にそうした差別が生じた事例は今まで報告されていないが、保険会社が遺伝子情報を当面使わない取り決めが政府の間でなされている英国などと異なり、日本ではそうした差別防止策が存在しないため、加入時の告知事項に家族歴や遺伝子検査を受けたかどうかなどの項目が将来盛り込まれる可能性も完全に否定はできない

既に様々な保険に入っている大人の場合と異なり、子どもは今後の人生の中で徐々に保険加入を検討するようになることが予想され、TP53 遺伝子の病的バリエーションをもつことが幼少時に判明した場合の将来の保険加入時、保険金支払い時の差別の可能性について、遺伝子検査の前に丁寧に説明しておくことが望ましい

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項(解説)

⑦ 家族歴が顕著でない状況での配慮が必要

➤ **副腎皮質腫瘍、脈絡叢がん、若い年齢での乳がんなど**

副腎皮質腫瘍や脈絡叢がん、かなり若い年齢での乳がんなどの事例においては、がんの家族歴が顕著でなく人々のがんの遺伝性を意識していない状況であっても、LFSについて話をしなければならぬ。「がん家系」と意識していない人にとって、LFSの可能性を聞き取られることは「予期せぬ衝撃的な話」となることに留意して、相手の心情を確認しながら丁寧に話をします。

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項(解説)

⑧ 遺伝子検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合の配慮が必要

- **可能であれば放射線治療を避ける**
- **他の手段がなければ治療の有益性を優先**
- **二次がんにご注意**

当該がん患者においてTP53遺伝子の病的バリエーションの存在が認められた場合、がん易罹性を考慮して、他の治療法があれば放射線治療を回避するなど、がんの治療方針が変わる場合がある。放射線治療の有益性が上回れば実施することもありますが、その場合は、治療が奏功しても二次がんのリスクが出てくる。がん患者にとって、治療方針が変わったり選ばざるを得ない治療による二次がんのリスクを告げられたりすることは、新たな不安につながることもある。TP53遺伝子の検査に関する遺伝カウンセリングの担当者は、当該患者の治療を受け持つ主治医と密にコンタクトをとりながら、TP53遺伝子の状態を踏まえて選択された治療を患者が納得して受けることができるよう支援することが重要。

30歳未満の家族歴のない乳がん患者の5～8%にTP53遺伝子の病的バリエーションが見つかるとの可能性がある

NCCN 指針では、31歳未満の乳がん患者では、家族歴の有無にかかわらず、TP53遺伝子の検査を推奨

Familial Cancer

DOI 10.1007/s10689-012-9557-z

ORIGINAL ARTICLE

Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time?

Jeanma M. McCuaig · Susan R. Armel · Ana Novokmet · Ophira M. Ginsburg · Rochelle Demsky · Steven A. Narod · David Malkin

Familial Cancer 11(4) 607-613, 2012

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項(解説)

⑨ 家族の複雑なグリーフ過程の支援が有用

肉親を亡くした人は、2～3年かけてグリーフ(近い人を亡くした際の悲嘆、悲哀)の過程を経験するとされているが*、LFS家系では、多くの人が次々と亡くなっていく状況に直面することがあり、グリーフ過程が複雑化する場合があります。そのため、心理専門職などと連携しながら、複数の肉親の死に直面した人々のグリーフ過程、心理的適応過程の支援のあり方を考える必要がある。

(*) グリーフ・カウンセリングの参考図書

Worden JW.

Grief Counseling and Grief Therapy: A Handbook for the Mental Health Practitioner

4th edition. Springer Publishing Company, NY, USA 2008

AACRのレビューより②～拾い上げについて

- 家族歴聴取は重要
- がん以外の症状から遺伝性が疑われる場合も
- 家族歴がなくても、遺伝学的評価のために専門家(=米国では遺伝カウンセラー)に紹介すべき状況

Table 1. Recommendations for pediatric solid tumors (diagnosed <18 years of age) warranting referral for genetic evaluation regardless of family history^a

Central and peripheral nervous system tumors	Non-CNS solid tumors	Renal and genitourinary tumors (non-male)
Atypical teratoid/rhabdoid tumor	Atypical teratoid/rhabdoid tumor	Embryonal rhabdomyosarcoma
Chord plexus carcinoma	Atypical teratoid/rhabdoid tumor	Cytic neoplasm
CNS hemangioblastoma	Basal cell carcinoma	Gonadoblastoma
Malignant nerve sheath tumors	Carcinoid tumor	Gynadoblastoma
Hemangioblastoma (tonic hedgehog, desmoplastic, nodular)	Cardiac rhabdomyoma	Juvenile granulosa cell tumor (testicular)
Neurofibroma (two or more or one plexiform neurofibroma)	Ciliary body medulloepithelioma	Large cell calcifying Sertoli-Leydig cell tumor
Optic pathway glioma	Gastrointestinal cancer	Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor
Pilocytic astrocytoma	Cribiform-mucinous variant of papillary thyroid cancer	Renal angiomyolipoma
Pituitary blastoma	Desmoid tumor	Renal cell carcinoma
Subependymal giant cell astrocytoma	Endolymphatic sac tumors (ELST)	Renal sarcoma
	Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	Urothelial cell carcinoma
	Malignant rhabdoid tumor	Wilms tumor (bilateral/multifocal)
	Medullary thyroid cancer	
	Melanoma	
	Multinodular goiter	
	Myxoma	
	Nasal chondrosarcoma	
	Nasal chondrosarcoma (chondrosarcoma)	
	Parathyroid carcinoma	
	Pheochromocytoma (paraganglioma)	
	Pheochromocytoma (paraganglioma)	
	Pheochromocytoma (paraganglioma)	
	Retinal hemangioblastoma	
	Retinoblastoma	

Abbreviations: CNS, central nervous system; dx, diagnosis; y, years.
^aOf note, these lists are not comprehensive of indications that may warrant automatic consideration for referral. Referral practices may vary, and indications may change with time.

臨床遺伝子解析における二次的所見の取り扱い(米国)

- 米国の遺伝の専門家集団においては、偶発的所見ではなく二次的所見とすること用語統一
- 研究においては、「偶発的」所見はない(何が出てくるかわからないといったことはあらかじめ予期できるため)。ただし、「二次的」所見が被検者にとって「予期しない」結果とはならないように、インフォームド・コンセントの段階で予想される発見の範囲について説明する
- 疾患をもつ患者などにおける**臨床的な遺伝学的検査**では、検査を受けた人は特定の疾患状況を念頭においているため、別の疾患に関係する二次的所見が見つかる可能性について事前にどう説明しておくか、見つかった場合にどのような説明し取り扱うかが問題

AACRのレビューより③～二次的に見つかる例

- 小児がん診療以外の場面から、小児がんの遺伝的リスクを考慮すべき症例が見つかる場合もある
- 一他の理由で実施した染色体マイクロアレイ検査や遺伝子のエクソーム解析による二次的所見として見つかる場合
 - 大人のがんの摘出組織のクリニカルシーケンス解析により、二次的所見として見つかる場合など

臨床遺伝子解析における二次的所見の取り扱い

～ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics; 米国の遺伝専門医会)が指針を提示

- 臨床における二次的所見の取り扱い方針を提示 (2013、2015、2017)
- 米国の遺伝の専門家集団であるACMGの指針
- 米国の遺伝の専門家は従うべき指針
- 病的バリエーションがあると知ること、対策をとることができる“**actionable gene**”に関しては、被検者への通知を推奨
 - 遺伝的ながんリスクが高くなる疾患や、予防的措置がとれる心臓関連症状を起こす疾患などの遺伝子が actionable genesとして提示されている (Genet Med 15 (7): 565-574, 2013、Genet Med 19 (2): 249-255, 2017)

ACMG指針(2017改訂指針)に示されたActionable Genes

遺伝性腫瘍: BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MUTYH, BMP1R1A, SMAD4, VHL, MEN1, RET, PTEN, RB1
 遺伝性褐色細胞腫: SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB
 結節性硬化症: TSC1, TSC2
 WT1関連ウィルムス腫瘍: WT1
 神経線維腫症2型: NF2
 エーラス・ダンロス症候群: COL3A1
 マルフアン症候群類縁疾患: FBXN1, TGFBFR1, TGFBFR2, SMAD3, ACTA2, MYH11
 肥大型／拡張型心筋症: MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA
 カテコラミン誘発性多型性心室頻拍: RYR2
 不整脈源性右室異形成心筋症: PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2
 QT延長症候群、ブルガダ症候群: KCNQ1, KCNH2, SCN5A
 家族性高コレステロール血症: LDLR, APOB, PCSK9
 ウィルソン病: ATP7B
 オルニチン・トランスカルバミラーゼ欠損症: OTC
 悪性高熱症易罹性: RYR1, CACNA1S

対策がとれる遺伝子 (actionable genes) の情報を人々に返そうとする背景にある大きなビジョンは・・・

- より効果的な疾患予防を目指す
- より効果的な疾患治療を目指す

家族歴や個人の病歴、遺伝子の状況に基づき

- 検診の個別化
- 治療法の個別化

- 従来とは異なる形でLFSが見つかることもある
- ① 多遺伝子パネル解析
- ② 腫瘍組織を用いた解析(クリニカル・シーケンス)

- ① 米国を中心に、遺伝性腫瘍関連遺伝子が多数含まれる遺伝子パネル解析が普及
 - 他の遺伝性腫瘍を考慮しても、予期せぬ形でTP53遺伝子の病的バリエーションが見つかる場合がある
- ② 治療選択のために、腫瘍組織の遺伝子プロファイル解析(いわゆるクリニカル・シーケンス)を行う際に、解析方法によっては、生殖細胞系列の遺伝子の病的バリエーションが見つかる場合もある

ASCO指針では、これらの状況をあらかじめ想定して、インフォームド・コンセントの段階で、具体的に、LFSのような疾患が見つかることがあることを説明すべきとし、クリニカル・シーケンスにおいては、生殖細胞系列の遺伝子状況を聞かないでいる選択肢も提示すべきとしている

遺伝性乳がん卵巣がんなどの遺伝カウンセリングの際にもいろいろな遺伝子の変化によって様々な遺伝性腫瘍が見られることを患者・家族に提示しておくことが望ましい

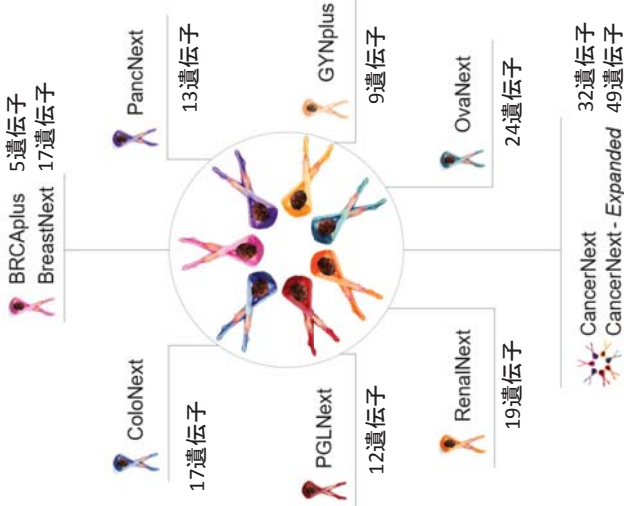
主な遺伝性腫瘍	見られる可能性のある主ながん	主な関連遺伝子
遺伝性乳がん卵巣がん	乳がん、卵巣がん、(すい臓がん、前立腺がんなど)	BRCA1 BRCA2
カウテン症候群	乳がん、子宮体がん、甲状腺がんなど(消化管ポリープ、大頭症、皮膚症状も)	PTEN
リー・フラウメニ症候群	乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病、肺がん、その他いろいろながん	TP53
リンチ症候群	大腸がん、子宮体がん、小腸がん、泌尿器のがん、胃がん、卵巣がんなど	MLH1, MSH2, PMS2, MSH6
ポイツ・イェガース症候群	大腸がん、胃がん、乳がん、卵巣がん、すい臓癌など(消化管ポリープも)	STK11
遺伝性びまん性胃がん	胃がん、乳がんなど	CDH1
家族性大腸ポリーポシス	大腸ポリープ、大腸がんなど	APC MUTYH
多発性内分泌腫瘍症2型	甲状腺腫瘍がん、副腎の褐色細胞腫など	RET

* このほかにも、いくつかの遺伝性腫瘍が知られています。
 * 必ずしもすべての種類のがんが見られるわけではありません。



The Myriad myRisk™ Hereditary Cancer test is a 25-gene panel that identifies an elevated risk for eight important cancers:

APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p16 and p14ARF), CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53, EPCAM



AACRのレビューより④ ～遺伝の専門家への紹介のタイミング

- がんの遺伝の専門家への紹介は、なるべく早く
 - それにより、適切な治療マネージメントや、検査サ
ーベイランスが可能
 - 遺伝カウンセリング面談自体がとわられたり延期
になったりしても、主治医と遺伝の専門家の
かかわりが開始されることが重要
 - 予後不良症例では、DNAバンキングもできる(米
国の場合)

AACRのレビューより⑤～遺伝学的検査

- 遺伝学的検査(遺伝子検査)の検査実施に際しては、検査前の
遺伝カウンセリング、インフォームド・コンセントのプロセスが重
要(米国の場合はこれを遺伝カウンセリングと呼び、遺伝カウン
セラーが担当する)
- 遺伝子検査の結果の解釈(配列バリエーションの病的意義の解釈)
は、複雑→データ共有、ACMG指針にのっとった標準的な解釈
などが重要

ASCO 遺伝子・ゲノム検査改定勧告



J Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3660-7.

基本的

何をメリットと感じデメリットと感じるかは、人によって異なるので、受け取る人の感じ方を尊重する。

- 遺伝子検査の目的、期待される利益、予想される不利益
 - 遺伝子の病的バリエーションの有無を調べることで、当該家系が遺伝性腫瘍家系であるかどうか評価するための情報が得られる
 - 家系に伝わる遺伝子の病的バリエーションが特定されれば、家系内の血縁者においてその病的バリエーションの有無を調べることで、各家系員ががんを発症しやすい体質を受け継いだか否かがわかる
 - 遺伝子検査により個人のがん易罹患性リスクが判明すれば、リスクに基づき予防策(早期発見のためのがん検診など)を考慮できる
 - 検査結果の本人や家族にもたらす心理的影響(たとえば、病的バリエーションが見つかって本人や家系が精神的ショックを受けられることがある一方で、わかっただけで済むケースもある。また、病的バリエーションが見つからなかった場合には、安心することもあるが、かえって落ち着かない気持ちになることもある。さらに、実際に検査を受けるかどうかや、検査の結果を誰にどう伝えるかなどをめぐって家族の中で軋轢が生じたリ、サバイバーズ・ギルト[家族の中で自分が病的バリエーションを受け継がなかったときに、他の家族に対して申し訳ないなどと思う感情]を感じたりすることがある。)
 - 遺伝子の病的バリエーションを有する未発症者に対して生命保険や任意加入の医療保険などの加入、家族の差別的差別が生じる可能性がある

検査前遺伝カウンセリングで話し合う基本的事項 ～LFSを例に～

以下の事項について、文書と口頭でわかりやすく説明を行う。

- 個人・家系において予想される遺伝性腫瘍症候群(LFSを含む)とその原因遺伝子(LFSであれば TP53)、および、LFSの可能性が疑われる理由
- LFSの遺伝形式(常染色体優性遺伝)、遺伝子の病的バリエーションを有する人からその子どもに当該病的バリエーションが伝わる確率(1/2)、家系内で遺伝している可能性がある血縁者
- 病的バリエーションをもつ人におけるがんの累積罹患率が高いこと(40歳までに50%、60歳までに90%⁴⁾、女性のがん発症生涯リスクはほぼ100%とされている¹⁾、発症する可能性のあるがんの種類、それぞれのがんの自然歴、診断、治療法
- 遺伝子検査の方法

基本的事項 つづき②

- 個人・家系に予想される検査結果とその解釈(病的バリエーションあり、病的意義のないバリエーションあり、バリエーションなし、判別不能など)
- 遺伝子検査の限界、不確実性(遺伝子の病的バリエーションが見つかったとしても、どの種類のがんがいつ発症するか予測することはできない。また、家族歴などから遺伝性が強く示唆される家系においても、病的バリエーションが見つからない場合もあり、そうした場合にはたとえ病的バリエーションが認められなくても、遺伝性腫瘍の存在は完全には否定できない)
- 病的バリエーションが見つかった場合、血縁者が同じ病的バリエーションを有している可能性があるため、血縁者との間で検査結果を共有し、がんの遺伝性や病的バリエーションの存在の可能性について知らせることが重要であること
- プライバシーの保護
- 遺伝的ながんを発症しやすい体質の存在が否定されても、一般の人にもみられるがんリスクは存在すること
- 遺伝子の状態は生活習慣などを変えても一生不変であること

基本的事項 つづき③

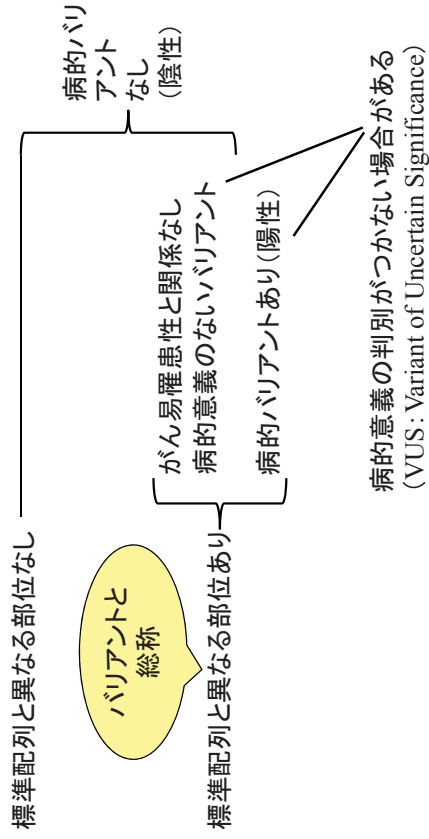
- 検査費用(施設の状態によって異なる、遺伝カウンセリングの費用が別途必要な場合はそれについても言及)
- 日本においてこれらの遺伝子検査に対して健康保険は適応されない(2017年7月現在)
- 遺伝子検査により判断された状況に基づいて、既発症者および未発症者に考慮される対策(検診サーベイランス、リスク軽減手術、化学予防など)の概要と限界
- 遺伝子検査を受けなかった場合の今後の対策、選択肢
- 今すぐに遺伝子検査を受けなくても、後から気持ちが変わった時点でいつでも受けられること
- TP53遺伝子の病的バリエーションをもつ人が拳児を希望した場合、理論的には出生前診断(胎児の遺伝子検査)や着床前診断(体外受精で得られた胚の細胞の遺伝子検査)が利用できるが、これらの検査は日本ではほとんど行われていないこと(欧米の一部の国では、着床前診断が利用可能)

LFSの遺伝カウンセリングの骨子

遺伝カウンセリングで伝えたい事の基本

- 古典的診断基準、Chompret遺伝子検査基準
- 原因遺伝子はTP53→採血で調べられる
- 発症するがんの種類は多岐にわたる
- がん発症時期は小児から成人まで
- 未成年でも遺伝子検査を受ける意義は大きい
- 遺伝形式は、常染色体優性遺伝(親から子へ1/2の確率で伝わる)
- TP53の病的バリエーションをもつ人では、様々ながんを早期に発見するための特別メニューの検診が行われる

バリエーションの病的意義の解釈



解釈の分類は変わる
ことがある

遺伝子解析結果の解釈は容易でない

標準配列と異なる箇所(=バリエーション)が見つかったとき疾患と関連があるか否かをどのように判断するか?

- バリエーションの病的意義は以下の評価を考慮して検討する
 - 一般集団、疾患集団における頻度(データベース利用)
 - 蛋白機能解析
 - コンピューター・プログラムによる予測解析
 - 過去の報告論文
 - 当該家族の家系員の遺伝子状況や臨床症状
- ナンセンス・バリエーションや、タンパク質となるアミノ酸配列の最初に近い部分のバリエーション、タンパク質の機能を担う部分のバリエーションなど、正常なタンパク質合成がなされないことが予想される場合は、病的バリエーションと考えてよいことが多い
- ミスセンス・バリエーション(アミノ酸がその部分だけ変化する場合)の判断は、状況による

バリアントの病的意義の解釈の標準化を目指して

- 検査機関や評価者によって、病的意義の解釈が異なると、患者や血縁者の治療・予防方針の混乱を引き起こす
- 検査機関を超えて情報を共有し、解釈の方法について話し合っ
て、できるだけ解釈が同じとなることを目指すべき
- 検査機関は、解釈結果をClinVarなどを通じて公開し、検査機関
間で解釈の違いがあれば、機関を超えて話し合い、すり合わせ
を行う
- 蛋白機能解析やコンピューター解析による解釈結果はしばしば
一致せず、過去の報告論文の解釈も必ずしも正しくないが、現
状では、ACMG-AMP指針に沿って総合的に判定する
- ClinVarに載っていないければVUSなどと決めつけないように

ACMG-AMP2015遺伝子バリアント解釈指針

- バリアントの病的意義を以下の5つに分類
 - Pathogenic (病的意義あり)
 - Likely Pathogenic (おそらく病的意義あり)
 - VUS (判別不能)
 - Likely Benign (おそらく病的意義なし)
 - Benign (病的意義なし)

遺伝子配列バリアントの病的意義の解釈指針

「バリアント」が見つかったとき
病的意義を解釈する基準の指針がACMGおよびAMP
(Association for Molecular Pathology)より示された
～容易ではないが、標準化を目指して

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

**Genetics
in Medicine**

**Standards and guidelines for the interpretation of sequence
variants: a joint consensus recommendation of the American
College of Medical Genetics and Genomics and the
Association for Molecular Pathology**

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD¹, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵,
Julie Gastier-Foster, PhD^{7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹²,
Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵;
on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

Genetics in Medicine 17(5):405, 2015

検査機関から出された遺伝子バリアントの病的意義の解釈

Official Journal of the American College of Medical Genetics and Genomics

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

**Genetics
in Medicine**

Open

**Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP
variant classification criteria**

Keith Nykamp, PhD¹, Michael Anderson, PhD¹, Martin Powers, MD¹, John Garcia, PhD¹,
Blanca Herrera, PhD¹, Yuan-Yuan Ho, PhD¹, Yuya Kobayashi, PhD¹, Nila Patel, PhD¹,
Janita Thusberg, PhD¹, Marjorie Westbrook, PhD¹, The Invitae Clinical Genomics Group² and
Scott Topper, PhD, FACMG¹

Genet Med. 2017 May 11. [Epub ahead of print]

米国を中心に、複数の検査機関がデータ共有、解釈の統一化の努力を行っている

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE | Genetics in Medicine

Genet Med. 2017 Mar. 16. [Epub ahead of print]

Clinical laboratories collaborate to resolve differences in variant interpretations submitted to ClinVar

Steven M. Harrison, PhD^{1,2}, Jill S. Dolinsky, MS³, Amy E. Knight Johnson, MS⁴, Tina Pesaran, MA, MS¹, Danielle R. Azariti, MS¹, Sherri Bale, PhD⁵, Elizabeth C. Chao, MD^{1,6}, Soma Das, PhD⁴, Lisa Vincent, PhD⁵ and Heidi L. Rehm, PhD^{1,2,7,8}

Dolinsky JS, et al. J Clin Oncol. 2017; 35(11):1261-1262

VOLUME 35 • NUMBER 11 • APRIL 10, 2017

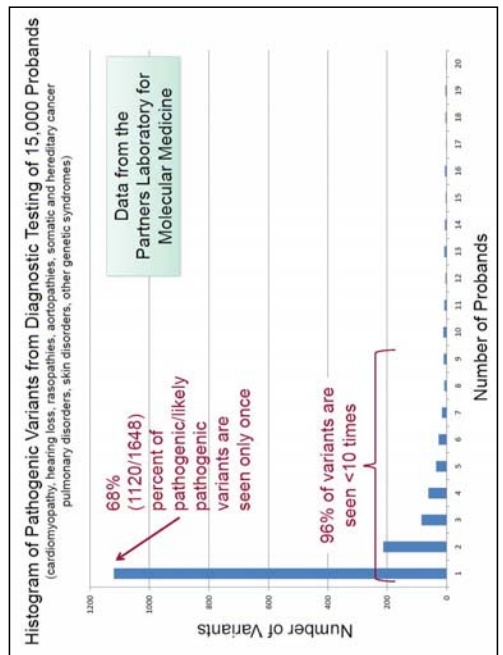
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY CORRESPONDENCE

Efforts Toward Consensus Variant Interpretation by Commercial Laboratories

cancer genes have been resolved between these laboratories, and the sharing of internal data, such as co-occurrence, cosegregation, internal frequency, and additional lines of evidence, have played a large role in attaining consensus classifications.¹¹

In Table 3 of the Balmana et al article, only laboratory 4 has a truly discordant classification on the basis of the authors' defini-

データ蓄積によるバリアントの解釈決定は難しい 何度も見つかるバリアントは少ない Rehm HL, et al. NEJM 2015



遺伝子バリアントの病的意義の解釈の問題(補足)

- 過去に病的とされていたものが、病的意義なしとされるケースも
- 病的意義のないものは「多型」(通常、集団中1%以上の頻度)だと思われていたが、病的意義なしバリアントの中は、頻度の低いもの(多型でないもの)も多いことがわかってきた
- 検査会社の病的意義解釈結果があっているとは限らず、他社が異なる解釈を提示する場合もある
- 米国では、検査機関に個人や家族の詳細な病歴情報も伝えて、検査機関で解釈してもらうことが一般的だが(それでも検査機関によって解釈が異なることもあるが)、日本では、検査機関がそこまで突っ込んだ解釈はしないことが一般的→各々の臨床現場で綿密な解釈が可能なのか？

Clin Var (米国NCBI)でのデータ共有の推進

世界中の検査機関がバリアントとその解釈を登録
患者・家族の不利益を避けるため、検査機関間での解釈統一を目指す

Variation Location	Gene (s)	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)
<input type="checkbox"/> NM_007294.3:c.1671_4096InDel(3300)	BRCA1	Breast-ovarian cancer, familial 1	Pathogenic (Oct 2, 2015)
<input type="checkbox"/> NG_005590.5:g.81068_9813Del(86)	BRCA1	Breast-ovarian cancer, familial 1	Pathogenic (Oct 2, 2015)
<input type="checkbox"/> NG_005590.5:g.137094_142...	BRCA1	Breast-ovarian cancer, familial 1	Pathogenic (Oct 2, 2015)

ClinVarを含む、ClinGenプロジェクト(米国)が進行中

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL REPORT

ClinGen — The Clinical Genome Resource

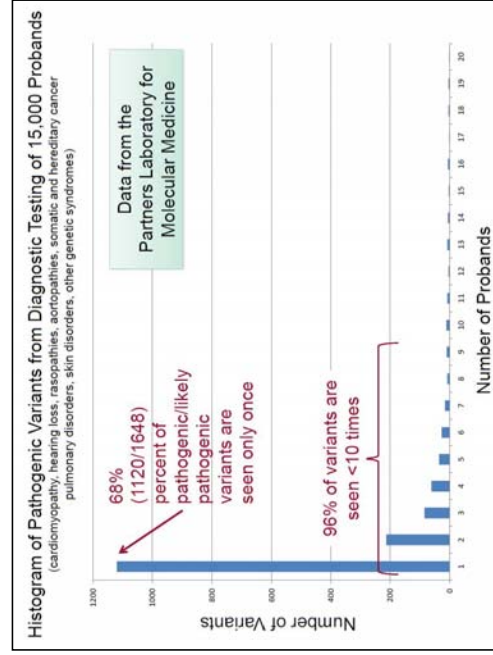
Heidi L. Rehm, Ph.D., Jonathan S. Berg, M.D., Ph.D., Lisa D. Brooks, Ph.D.,
 Carlos D. Bustamante, Ph.D., James P. Evans, M.D., Ph.D., Melissa J. Landrum, Ph.D.,
 David H. Ledbetter, Ph.D., Donna R. Maglott, Ph.D., Christa Lese Martin, Ph.D.,
 Robert L. Nussbaum, M.D., Sharon E. Plon, M.D., Ph.D., Erin M. Ramos, Ph.D.,
 Stephen T. Sherry, Ph.D., and Michael S. Watson, Ph.D., for ClinGen

Rehm HL, New Engl J Med 2015

313

データ蓄積によるバリアントの解釈決定は難しい 何度も見つかるバリアントは少ない

Rehm HL, et al. NEJM 2015



バリアントの病的意義の解釈の標準化は大きな課題 ~米国ClinGenプロジェクトの目指すゴール

- バリアントの解釈の標準化
- 中央データベースを通じたバリアントと症例データの共有化 (臨床・研究場面で)
- エビデンスに基づいた有識者による見解の統一
- 遺伝子情報の健康管理上の有用性(何らかのアクションがとれるか)を検討し、臨床ケアへつなげる
- バリアント解釈を円滑にするコンピューター学習アルゴリズムの開発



AACRのレビューより⑥ ~サーベイランスに関係した心理社会的な問題

- サーベイランス管理は、多職種、多診療科チームによって、決定、コーディネート管理されるべき
- 心理的な事項にも配慮必要
- 医学的利益だけでなく心理的な負担にも配慮する
- がんに関連した心理的負担
- Scanxiety
- MRIにおける閉所恐怖症、麻酔や採血が怖いといった心理にも注意
- 十分な事前説明を!
- サーベイランスが、心理的支援となる(エンパワーメント感覚、自己コントロール感覚の向上につながる)場合もある
- 継続的管理により、医療チームと患者・家族間の信頼関係が築かれる
- 現在ががん治療中といった状況で他の腫瘍のサーベイランスをどうするかは、状況に応じて調整