

紹介： 癌遺伝子検査における陽性率の向上と陰性結果の考察―宮田論文の紹介―

長岡中央総合病院、病理部、分子病理専門医 五十嵐俊彦

がん遺伝子検査（表参照）において、F1 や oncomain 等が不成功または遺伝子変異陰性の症例が多い。検査不適の原因は、wet プロセスに関しては、品質管理基準を満足する DNA 質と量の不足による。DNA の質に関して壊死炎症、固定時間が要因であり、DNA の量に関しては出検検体の腫瘍heterogeneity、大きさ、及び腫瘍細胞濃度が要因とされる。今回、田宮論文における「出検時検査組織検体のトリミングによる腫瘍細胞濃度の増加により遺伝変異の陽性率が改善できた」の主旨に沿って、出検時の提出組織検体の大きさ・腫瘍濃度と遺伝子変異率の相関に関して検討した。その結果、出検時の検体のトリミングは有効であることを確認した。

肺癌オンコマイン検査は、遺伝子検査上、「2-1-1. OdxTT (Life Technologies Corporation, Frederick Facility (米国)、ライフテクノロジーズジャパン株式会社)、肺

癌における遺伝子治療を目的とした、コンパニオン診断システムで、BRAF V600E,

EGFR, EGFR exon20, HER2 (ERBB2), ALK fusion, ROS1 fusion, RET fusion, MET exon

14 skipping の検出が可能」で、推奨される検体の大きさは5mm 径で、厚さ $5\mu\text{m}$ の切片

5-10 枚、小型な 2mm 径では 15 枚以上必要とされる。

田宮論文の主旨は、肺癌オンコマイン検査において、検査に提出する病理組織切片の microdissection による腫瘍細胞濃度%の 30%から 40%に上昇させることにより、遺伝子変異陽性率を 35%から 58%に向上できると報告した。

われわれは、田宮論文の出検時検体の腫瘍細胞濃度%と遺伝子変異陽性率に関して、XY グラフにおいて、(腫瘍細胞濃度, 陽性率) = (30%, 35%)と(40%,58%)の 2 点を延長した直線を作成した (図)。経験的に、実際は S 字のカーブを描くことが予測されるが、いずれにせよ、遺伝子検査成績が腫瘍細胞濃度と正の傾きを示す点である。このことより、出検時の検体の大きさが制限された状況において、次善的に腫瘍細胞部分をトリミングすることは大切である。また、腫瘍の heterogeneity の可能性も残るが、コンパニオン診断結果

等における遺伝子変異陰性は偽陰性を含み、後日の CGP 検査との齟齬が指摘される。

参考文献：

Tamiya, A. et al. Enhancing tumour content and tumour cell count using microdissection

contributes to higher detection rate of genetic mutations by next-generation sequencers.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22082>. (国立病院機構近畿中央胸部医療センタ

一)

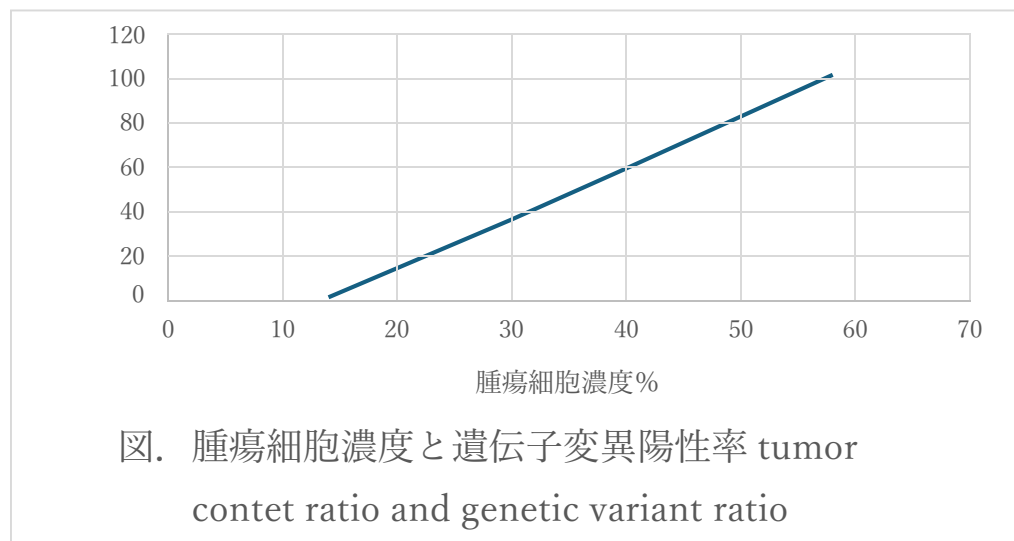


表. Cancer genetic test, 主に保険診療におけるがん遺伝子検査の種類

項目		出検時の提出組織 切片の要件	
		大きさ mm	腫瘍密 度%
1	シングルプレックス検査 singleplex, single-gene test		10%
2	マルチプレックス検査 multiplex, multi-gene test, with next generation sequencing (NGS),		
2-1	ターゲットシーケンス targeted gene sequencing. ホットスポットパネル hot-spot panel test、アンプリコンシーケンス amplicon sequencing/リアルタイム PCR:		
2-1-1	Oncomine target test multi CDx system (ODxTT)	(2-)5	(20-)30
2-1-2	AmoyDx	(2-)4	(20-)30
2-1-3	Compact panel Dx	(2-)5	5
2-1-4	MSI	3	50

2-2	遺伝子パネルプロファイル検査、癌ゲノムプロファイリング検査 comprehensive genomic profiling (CGP)		
2-2-1	FoundationOne CDx, F1, (Fluid)	5	(20-)30
2-2-2	NCC oncopanel	4	20
2-2-3	GenMineTOP,	4	20
2-2-4	Guardant360 CDx (Fluid)		
2-3	全エクソーム解析 whole exome sequencing (WES)		
2-4	全ゲノム解析 whole genome sequencing (WGS)		