

## 事例検討⑩ 資料

注意すべきBRCA1/2変異症例  
(reversion mutation症例、T-only検査にお  
けるlow VAF症例)

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日  
2024年9月26日 (木)

# 注意事項

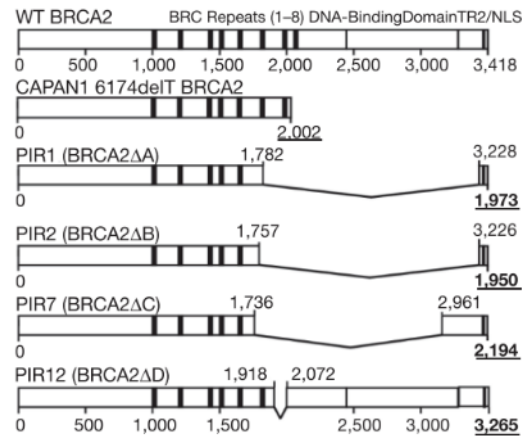
- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

症例提示1

*BRCA1/2*  
reversion mutation症例

# BRCA遺伝子の復帰変異 (reversion mutation)

BRCA変異症例に対するプラチナ製剤およびPARP阻害薬の薬剤耐性獲得機序の一つとして復帰変異 (reversion mutation) がある。



BRCA  
正常

5'- CTA TTA CAA GCC CAT -3'  
Leu Leu Gln Ala His

BRCA  
機能正常

BRCA変異  
(T→G置換)

5'- CTA TGA CAA GCC CAT -3'  
Leu Stop

BRCA  
機能欠失

BRCA復帰変異  
(インフレーム  
欠失変異)

5'- CTA === CAA GCC CAT -3'  
Leu --- Gln Ala His

BRCA  
機能回復

プラチナ製剤およびPARP阻害薬による治療後に  
BRCA復帰変異が検出された場合、いずれの薬剤  
にも抵抗性となる。

Edward SL, et al. Nature 451:1111-5, 2008  
Sakai W, et al. Nature 451:1116-20, 2008

# 症例番号：X (FoundationOne Liquid CDx)

年齢：40歳代 性別：女性  
中核拠点病院：慶應義塾大学病院  
検査申込医療機関：  
ECOG PS: 1

臨床診断名：左乳癌  
病理診断名：Invasive ductal carcinoma  
現病変：リンパ節/リンパ管  
既知の遺伝子異常：ER:陽性、PgR:陰性  
HER2 (IHC) :境界域 (2+)、HER2 (FISH) :陰性  
**gBRCA1:陽性**、gBRCA2:陰性  
Tumor Fraction : Cannot Be Determined

## 臨床経過：

2017年04月-2017年06月 アブラキサン（最良治療効果NE）、計画通り終了  
2017年07月-2017年09月 FEC（最良治療効果NE）、計画通り終了  
2018年09月-2019年09月 オラパリブ（最良治療効果SD）、無効中止  
2019年09月-2019年12月 カペシタビン（最良治療効果SD）、無効中止  
2019年12月- パクリタキセル+アバスチン（最良治療効果SD）、継続中  
2021年12月 当科紹介

【家族歴】母:乳癌、母:子宮体部癌、父:腎癌、祖父母（母方）:肺癌  
祖父母（母方）:胃癌、おば（父方）:乳癌

【重複がん】なし

【多発がん】なし

【喫煙歴】なし

【アルコール多飲】なし

【Germline情報開示希望】情報提供を希望する

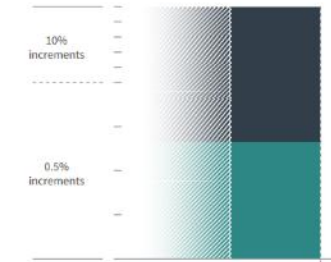
## 【キュレーション結果のまとめ】

TMB 5.06 mut/Mbp  
MSS

- 検出遺伝子異常  
TP53 c.993+1G>A (VAF 1.3%)  
BRCA1 p.E1214\* (VAF 50.3%)  
POLD1 p.D893G (VAF 49.0%)  
CYP17A1 p.Y201N (VAF 51.8%)  
BRCA1 p.K1183\_T1256>RG (VAF 0.1%)

- Actionable遺伝子異常  
BRCA1 p.E1214\*

- Germline Variants  
表現型の確認の上、開示対象遺伝子の判断を検討してください。  
BRCA1 p.E1214\* (VAF 50.3%, ClinVar: Pathogenic) :  
すでにGermlineとして検出済



| HISTORIC PATIENT FINDINGS        |                           | ORD-1267560-01<br>VAF%               |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Blood Tumor<br>Mutational Burden |                           | 5 Muts/Mb                            |
| Microsatellite status            |                           | MSI-High Not Detected                |
| Tumor Fraction                   |                           | Elevated Tumor Fraction Not Detected |
| BRCA1                            | ● E1214*                  | 50.3%                                |
| TP53                             | ● splice site<br>993+1G>A | 1.3%                                 |

## 【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

1. PARP阻害薬  
⇒BRCA2 p.E1212\* (EvL: A-1)
2. Platinum  
⇒BRCA2 p.E1212\* (EvL: D-6)

## 【総合的判断に基づく推奨治療】

1. PARP阻害薬治療



22  
#  
01



**NO REPORTABLE ALTERATIONS WITH COMPANION DIAGNOSTIC (CDx) CLAIMS**  
See professional services section for additional information

No alterations associated with companion diagnostic indications were detected. Please consider confirmation with tumor tissue testing, such as FoundationOne®CDx, if possible.

**OTHER ALTERATIONS & BIOMARKERS IDENTIFIED**

Results reported in this section are not prescriptive or conclusive for labeled use of any specific therapeutic product. See *professional services* section for additional information.

**BRCA1** E1214\* 50.3% VAF

**TP53** splice site 993+1G>A<sup>#</sup> 1.3% VAF

<sup>#</sup> Variants in this gene may be derived from a nontumor source such as clonal hematopoiesis (CH). The efficacy of targeting such nontumor somatic alterations (e.g., CH) is unknown. Refer to the appendix for additional details.

Please refer to appendix for variants of unknown significance (VUS).

**Biomarker Findings**

**Blood Tumor Mutational Burden** - 5 Muts/Mb  
**Microsatellite status** - MSI-High Not Detected  
**Tumor Fraction** - Elevated Tumor Fraction Not Detected

**Genomic Findings**

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

**BRCA1** E1214\*

**TP53** splice site 993+1G>A

† See About the Test in appendix for details.

**Report Highlights**

- Targeted therapies with NCCN categories of evidence in this tumor type: **Olaparib** (p. 7), **Talazoparib** (p. 8)
- Variants that may inform **nontargeted treatment approaches** (e.g., chemotherapy) in this tumor type: **BRCA1** E1214\* (p. 5)
- Evidence-matched **clinical trial options** based on this patient's genomic findings: (p. 10)
- Variants in select cancer susceptibility genes to consider for possible **follow-up germline testing** in the appropriate clinical context: **BRCA1** E1214\* (p. 5)

**BIOMARKER FINDINGS**

**Blood Tumor Mutational Burden** - 5 Muts/Mb

**Microsatellite status** - MSI-High Not Detected

**Tumor Fraction** - Elevated Tumor Fraction Not Detected

**GENOMIC FINDINGS**

**BRCA1** - E1214\* 50.3%

**VAF %**

10 Trials see p. 10

**THERAPY AND CLINICAL TRIAL IMPLICATIONS**

No therapies or clinical trials. See Biomarker Findings section

MSI-High not detected. No evidence of microsatellite instability in this sample (see Appendix section).

Tumor fraction is considered elevated when ctDNA levels are high enough that aneuploidy can be detected. The fact that elevated tumor fraction was not detected in this specimen indicates the possibility of lower levels of ctDNA but does not compromise confidence in any reported alterations. However, in the setting of a negative liquid biopsy result, orthogonal testing of a tissue specimen should be considered if clinically indicated (see Biomarker Findings section).

**THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)**

Olaparib 1  
Talazoparib 1

**THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)**

Niraparib  
Rucaparib

1 NCCN category

# 症例番号：X (FoundationOne Liquid CDx)

年齢：40歳代 性別：女性  
中核拠点病院：慶應義塾大学病院  
検査申込医療機関：  
ECOG PS: 1

臨床診断名：左乳癌  
病理診断名：Invasive ductal carcinoma  
現病変：リンパ節/リンパ管  
既知の遺伝子異常：ER:陽性、PgR:陰性  
HER2 (IHC) :境界域 (2+)、HER2 (FISH) :陰性  
**gBRCA1:陽性、gBRCA2:陰性**  
Tumor Fraction : Cannot Be Determined

## 臨床経過：

2017年04月-2017年06月 アブラキサン（最良治療効果NE）、計画通り終了  
2017年07月-2017年09月 FEC（最良治療効果NE）、計画通り終了  
2018年09月-2019年09月 オラパリブ（最良治療効果SD）、無効中止  
2019年09月-2019年12月 カペシタビン（最良治療効果SD）、無効中止  
2019年12月- パクリタキセル+アバスチン（最良治療効果SD）、継続中  
2021年12月 当科紹介

【家族歴】母:乳癌、母:子宮体部癌、父:腎癌、祖父母（母方）:肺癌  
祖父母（母方）:胃癌、おば（父方）:乳癌  
【重複がん】なし  
【多発がん】なし  
【喫煙歴】なし  
【アルコール多飲】なし  
【Germline情報開示希望】情報提供を希望する

## 【キュレーション結果のまとめ】

TMB 5.06 mut/Mbp  
MSS

- 検出遺伝子異常  
TP53 c.993+1G>A (VAF 1.3%)  
BRCA1 p.E1214\* (VAF 50.3%)  
POLD1 p.D893G (VAF 49.0%)  
CYP17A1 p.Y201N (VAF 51.8%)  
BRCA1 p.K1183\_T1256>RG (VAF 0.1%)
- Actionable遺伝子異常  
BRCA1 p.E1214\* (VAF 50.3%)  
※但し、BRCA1 p.K1183\_T1256>RGの復帰変異の出現を認めており治療効果は期待できない。
- Germline Variants  
表現型の確認の上、開示対象遺伝子の判断を検討してください。  
BRCA1 p.E1214\* (VAF 50.3%, ClinVar: Pathogenic) :  
すでにGermlineとして検出済

## 正常なBRCA1タンパク

BRCA1

E1214\* Stop変異

BRCA1

PARP阻害剤治療

BRCA1

薬剤耐性として、inframe deletion/insertion  
(K1183\_T1256>RG)

一部欠損したBRCA1が再度発現  
(BRCA1復帰変異)  
⇒PARP阻害薬抵抗性

## 【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

1. なし

## 【総合的判断に基づく推奨治療】

1. 現行の治療継続

# 症例番号：Y (FoundationOne Liquid CDx)

年齢：60歳代 性別：男性  
ECOG PS: 0  
中核拠点病院：慶應義塾大学病院  
検査申込医療機関：X病院  
登録日：2024年08月

臨床診断名：膵尾部癌  
病理診断名：adenocarcinoma  
転移部位：肺 肝 骨  
既知の遺伝子異常：なし  
Tumor Fraction：1.7%

臨床経過：

2023/03-2023/11 1次治療：mFOLFIRINOX 最良治療効果PR、無効中止  
2023/12-2024/06 2次治療：nab-PAC/GEM 最良治療効果SD、無効中止  
2024/06- 3次治療(緩和)：nal-IRI/FU/I-LV 最良治療効果NE、継続中

【家族歴】なし【重複がん】なし【多発がん】なし  
【喫煙歴】あり(4年)【アルコール多飲】なし  
【Germline情報開示希望】情報提供を希望する

## 【キュレーション結果のまとめ】

bTMB 10.12 mut/Mbp  
MSS

### ➤ 検出遺伝子異常

Likely TMB-High, *KRAS* p.G12D(VAF 1.7%)  
*DNMT3A* p.P904L(VAF 3.8%), *FANCG* c.307+1G>C(VAF 52.3%)  
*NF1* p.Y2285\*(VAF 0.4%), *DNMT3A* p.C562Y(VAF 0.5%)  
*SPEN* p.E2149fs\*6(VAF 0.8%)  
***PALB2* p.E462\*(VAF 49.0%),** *PALB2* p.N241\_P508del(VAF 0.1%)  
*PALB2*(NM\_024675)-*GG42*(NM\_015044) fusion (VAF 2.3%)  
*PALB2*(NM\_024675) deletion exon 4 - intron 4(VAF 0.9%)

### ➤ Actionable遺伝子異常

***PALB2* p.E462\*(VAF 49.0%)**

### ➤ Germline Variants

表現型の確認の上、開示対象遺伝子の判断を検討してください。  
***PALB2* p.E462\*(VAF 49.0%, ClinVar: Pathogenic/Likely pathogenic, ToMMo no data) → 遺伝カウンセリング推奨**

## 【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

1. PARP阻害薬  
⇒ ***PALB2* p.E462\*** (EvL: C-2)
2. プラチナ含有レジメン  
⇒ ***PALB2* p.E462\*** (EvL: D-6)

## 【総合的判断に基づく推奨治療】

1. 受け皿試験 (NCCH1901)  
ニラパリブ単剤アーム

Companion Diagnostic (CDx) Findings

A companion diagnostic provides essential information for the safe and effective use of a corresponding drug or biological product. This table contains therapies associated with FoundationOne\*Liquid CDx's MHLW-approved companion diagnostic indications.

| GENOMIC FINDINGS                                                                                                                                                                      | VAF % | CDx-INDICATED THERAPIES |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|
| No Companion Diagnostic (CDx) alterations for FoundationOne*Liquid CDx were detected. Please consider confirmation with tumor tissue testing, such as FoundationOne*CDx, if possible. |       |                         |

Tumor Profiling Results

FoundationOne\*Liquid CDx is MHLW-approved to provide tumor mutation profiling results for oncology patients with solid tumors.

| GENOMIC FINDINGS & BIOMARKERS IDENTIFIED                                                                                                                                                                                            |           |                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| Results reported in this section include genomic findings and biomarkers that are not prescriptive or conclusive for labeled use of any specific therapeutic product. See professional services section for additional information. |           |                                                               |           |
| <b>Blood Tumor Mutational Burden</b> 10 Muts/Mb                                                                                                                                                                                     |           | <b>PALB2</b> PALB2(NM_024675)-GGA2(NM_015044) fusion (P7; G6) |           |
| <b>DNMT3A</b> C562Y <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                    | 0.49% VAF |                                                               | 2.3% VAF  |
| <b>DNMT3A</b> P904L <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                    | 3.8% VAF  | <b>PALB2</b> PALB2(NM_024675) deletion exon 4 - intron 4      |           |
| <b>FANCG</b> splice site 307+1G>C                                                                                                                                                                                                   | 52.3% VAF |                                                               | 0.94% VAF |
| <b>KRAS</b> G12D                                                                                                                                                                                                                    | 1.7% VAF  | <b>PALB2</b> E462*                                            | 49.0% VAF |
| <b>NFI</b> Y2285*                                                                                                                                                                                                                   | 0.38% VAF | <b>PALB2</b> N241_P508del                                     | 0.10% VAF |
|                                                                                                                                                                                                                                     |           | <b>SPEN</b> E2149fs*6                                         | 0.81% VAF |

<sup>#</sup> Variants in this gene may be derived from a nontumor source such as clonal hematopoiesis (CH). The efficacy of targeting such nontumor somatic alterations (e.g., CH) is unknown. Refer to the appendix for additional details.

Please refer to appendix for variants of unknown significance (VUS).

Biomarker Findings

**Blood Tumor Mutational Burden** - 10 Muts/Mb  
**ctDNA Tumor Fraction** - High (1.7%)  
**Microsatellite status** - MSI-High Not Detected

Genomic Findings

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

**PALB2** E462\*, N241\_P508del, rearrangement intron 7, deletion exon 4  
**KRAS** G12D  
**NFI** Y2285\*  
**DNMT3A** P904L, C562Y  
**FANCG** splice site 307+1G>C  
**SPEN** E2149fs\*6

This assay tested >300 cancer-related genes, including the following 2 gene(s) routinely assessed in this tumor type: *BRCA1*, *BRCA2*.

Report Highlights

- **High ctDNA Tumor Fraction** was detected, indicating a lower risk of false negative results (p. 5)
- Variants that may inform **nontargeted treatment approaches** (e.g., chemotherapy) in this tumor type: **PALB2** deletion exon 4, **E462\***, **N241\_P508del**, **rearrangement intron 7** (p. 6)
- Evidence-matched **clinical trial options** based on this patient's genomic findings: (p. 13)
- Variants in select cancer susceptibility genes to consider for possible **follow-up germline testing** in the appropriate clinical context: **PALB2 E462\*** (p. 6)
- Variants that may represent **clonal hematopoiesis** and may originate from non-tumor sources: **DNMT3A** C562Y, P904L (p. 8)

| BIOMARKER FINDINGS                                                                         |                        |       | THEAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)                                                                              | THEAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Blood Tumor Mutational Burden</b> - 10 Muts/Mb                                          |                        |       | None                                                                                                                                    | None                                                   |
| <b>10 Trials</b> see p. 13                                                                 |                        |       |                                                                                                                                         |                                                        |
| <b>ctDNA Tumor Fraction</b> - High (1.7%)                                                  |                        |       | High ctDNA Tumor Fraction defined as ≥ 1.0% based on concordance for defined short variants and fusions. See Biomarker Finding Summary. |                                                        |
| <b>Microsatellite status</b> - MSI-High Not Detected                                       |                        |       | MSI-High not detected. No evidence of microsatellite instability in this sample (see Appendix section).                                 |                                                        |
|                                                                                            |                        |       | COUNTRY CODE<br>JP                                                                                                                      | ORDERED TEST #<br>ORD-1943720-01                       |
| GENOMIC FINDINGS                                                                           |                        | VAF%  | THEAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)                                                                              | THEAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE) |
| <b>PALB2</b> -                                                                             | E462*                  | 49.0% | <b>Olaparib</b> ⓘ                                                                                                                       | <b>Niraparib</b> ⓘ                                     |
|                                                                                            | N241_P508del           | 0.10% |                                                                                                                                         | <b>Rucaparib</b> ⓘ                                     |
|                                                                                            | rearrangement intron 7 | 2.3%  |                                                                                                                                         | <b>Talazoparib</b> ⓘ                                   |
|                                                                                            | deletion exon 4        | 0.94% |                                                                                                                                         |                                                        |
| <b>KRAS</b> - G12D                                                                         |                        |       | None                                                                                                                                    | None                                                   |
| <b>10 Trials</b> see p. 15                                                                 |                        |       |                                                                                                                                         |                                                        |
| <b>NFI</b> -                                                                               | Y2285*                 | 0.38% | None                                                                                                                                    | None                                                   |
|                                                                                            |                        |       |                                                                                                                                         |                                                        |
| <b>10 Trials</b> see p. 17                                                                 |                        |       |                                                                                                                                         |                                                        |
| ⓘ Limited evidence showing variant(s) in this sample may confer resistance to this therapy |                        |       |                                                                                                                                         |                                                        |

# 症例番号：Y (FoundationOne Liquid CDx)

年齢：60歳代 性別：男性  
ECOG PS: 0  
中核拠点病院：慶應義塾大学病院  
検査申込医療機関：X病院  
登録日：2024年08月

臨床診断名：膵尾部癌  
病理診断名：adenocarcinoma  
転移部位：肺 肝 骨  
既知の遺伝子異常：なし  
Tumor Fraction：1.7%

臨床経過：  
2023/03-2023/11 1次治療：mFOLFIRINOX 最良治療効果PR、無効中止  
2023/12-2024/06 2次治療：nab-PAC/GEM 最良治療効果SD、無効中止  
2024/06- 3次治療(緩和)：nal-IRI/FU/I-LV 最良治療効果NE、継続中

【家族歴】なし【重複がん】なし【多発がん】なし  
【喫煙歴】あり(4年)【アルコール多飲】なし  
【Germline情報開示希望】情報提供を希望する

## 【キュレーション結果のまとめ】

bTMB 10.12 mut/Mbp  
MSS

### ➤ 検出遺伝子異常

Likely TMB-High, *KRAS* p.G12D(VAF 1.7%)  
*DNMT3A* p.P904L(VAF 3.8%), *FANCG* c.307+1G>C(VAF 52.3%)  
*NF1* p.Y2285\*(VAF 0.4%), *DNMT3A* p.C562Y(VAF 0.5%)  
*SPEN* p.E2149fs\*6(VAF 0.8%)  
*PALB2* p.E462\*(VAF 49.0%), *PALB2* p.N241\_P508del(VAF 0.1%)  
*PALB2*(NM\_024675)-*GG42*(NM\_015044) fusion(VAF 2.3%)  
*PALB2*(NM\_024675) deletion exon 4 - intron 4(VAF 0.9%)

### ➤ Actionable遺伝子異常

*PALB2* p.E462\*(VAF 49.0%)  
※但し、*PALB2* p.N241\_P508del(VAF 0.1%)によって*PALB2*の発現が回復する復帰変異が出現していると判断します。

### ➤ Germline Variants

表現型の確認の上、開示対象遺伝子の判断を検討してください。  
*PALB2* p.E462\*(VAF 49.0%, ClinVar: Pathogenic/Likely pathogenic, ToMMo no data) → 遺伝カウンセリング推奨

## 正常なPALB2タンパク

PALB2

E462\* Stop変異

PALB2



mFOLFIRINOX療法

PALB2



薬剤耐性として、inframe deletion/insertion (N241\_P508del)

一部欠損したPALB2が再度発現  
(*PALB2*復帰変異)  
⇒PARP阻害薬抵抗性

## 【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

1. なし

## 【総合的判断に基づく推奨治療】

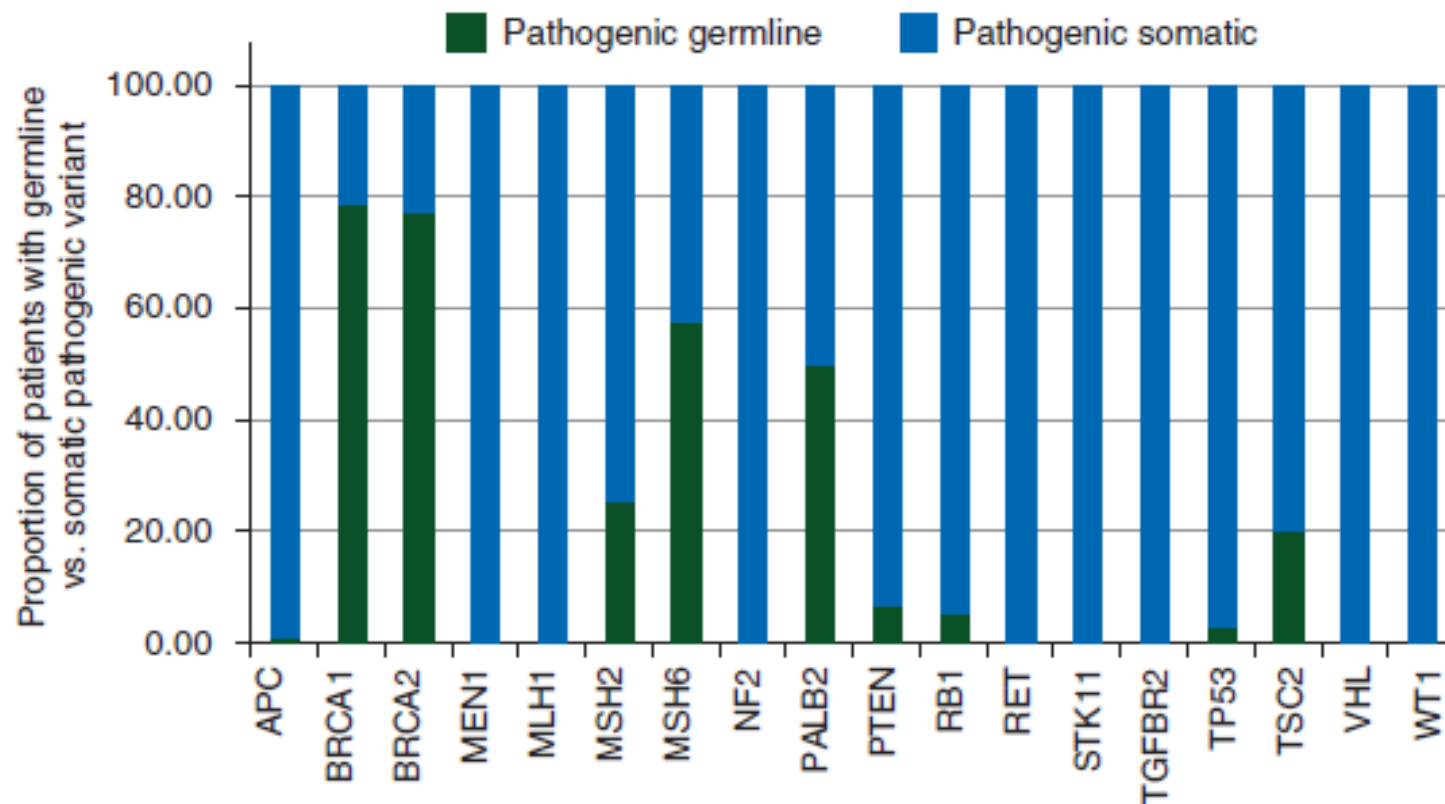
1. 現行治療継続

## 症例提示2

*BRCA1/2*

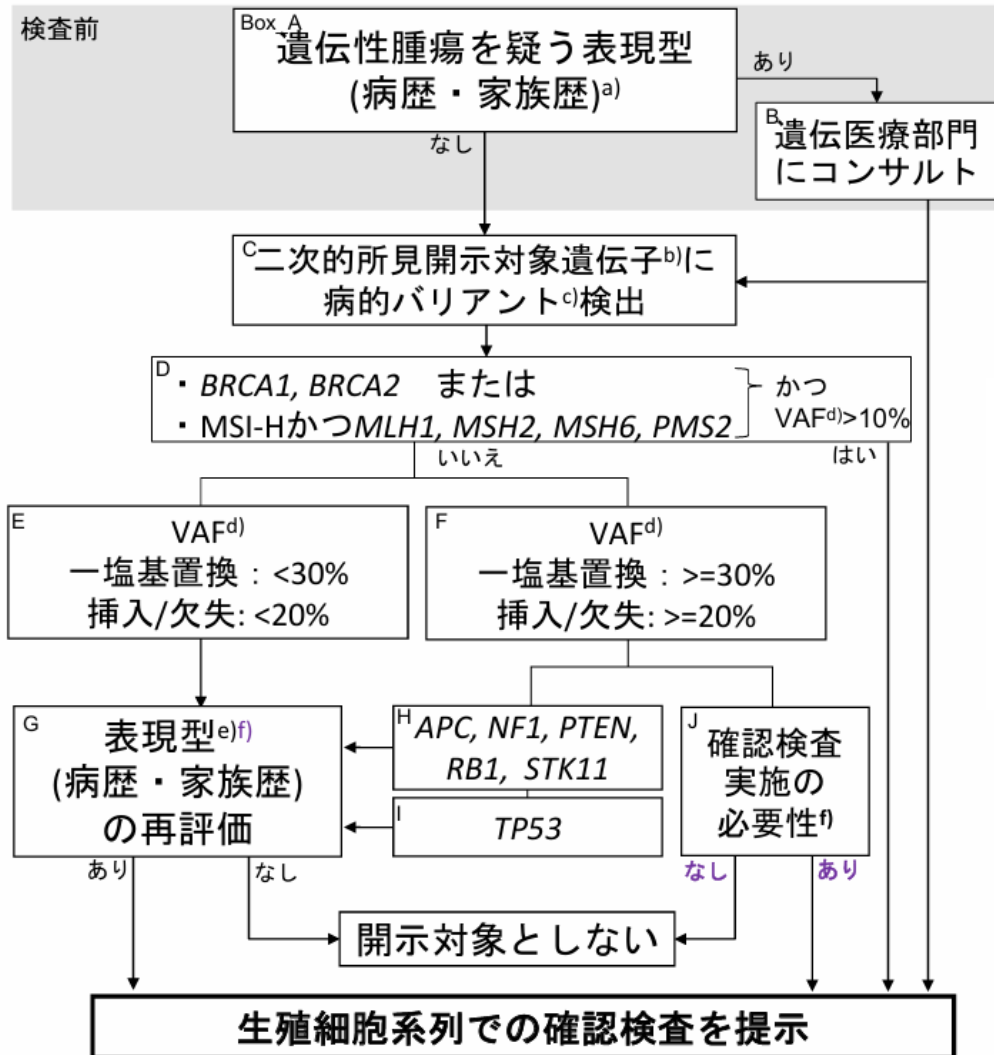
T-only検査におけるlow VAF症例

# Pathogenic *BRCA* 遺伝子バリエーション Somatic or Germline ?



遺伝子パネル検査で検出されたpathogenic *BRCA1/2* 遺伝子バリエーションの約80%が生殖細胞系遺伝子バリエーションである。

# 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における 二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針 Ver 2



5. アレル頻度によらず生殖細胞系列検査を推奨する特定の遺伝子(Box\_D)

バリエーションアレル頻度 (VAF) が低値であっても生殖細胞系列由来の可能性が高い遺伝子として *BRCA1, BRCA2* の2遺伝子が相当する。また、免疫組織染色でdMMRまたはマイクロサテライト不安定性 (MSI) が見られ、かつミスマッチ修復遺伝子に病的バリエーションが認められた場合には、リンチ症候群の可能性を考慮して生殖細胞系列確認検査を提示する。MSIが認められない場合でも、MMR遺伝子の病的バリエーションが生殖細胞系列由来の可能性が否定されるわけではないため、MSSの場合にはBOX\_E, Fに進み再評価する。

これらの遺伝子を他遺伝子と区別して扱っている理由の一つに、これら由来の疾患(遺伝性乳癌卵巣癌症候群、リンチ症候群)は、病的バリエーション保持者に対する医学的管理・サーベイランスに関するエビデンスが充実していることが挙げられる。各施設においては、これらの病的バリエーション保持者に対する管理体制を整備しておくことが望まれる。

各BOXの詳細はガイドランスを参照すること

a) 若年性、多重性・多発性、家族性のほか、特徴的な表現型(ポリポーシス等)、不明時には遺伝医療部門にコンサルト

b) 生殖細胞系列において検出した場合の開示推奨度参照

c) ClinVar, MGenD等の公的DB、ACMG/AMP2015を参考に判断

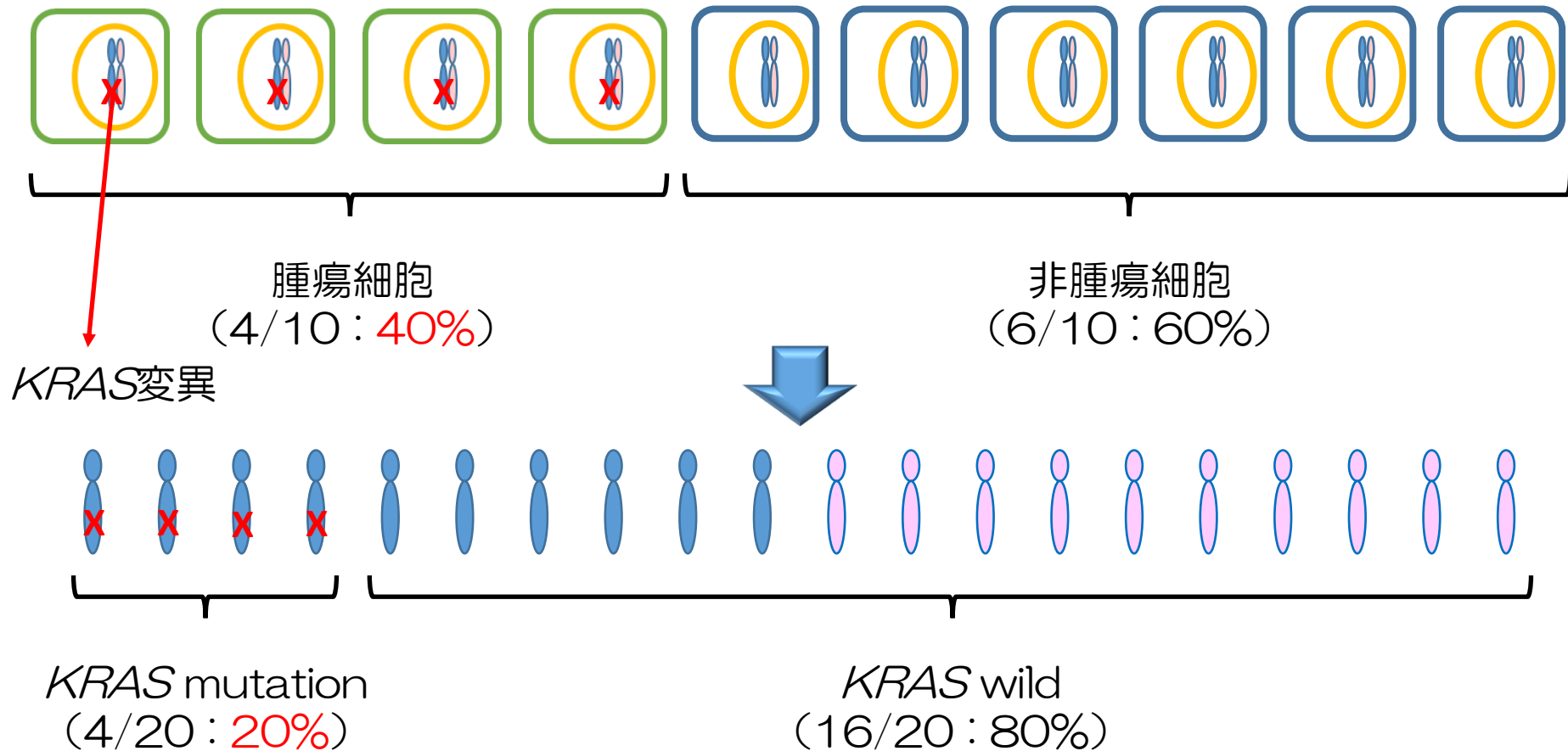
d) Variant Allele Frequency (カットオフ基準はESMOガイドライン2019に準拠した)

e) GeneReviewsJapan, Actionability Working Group-Jを参考に、PGPVに対応する遺伝性腫瘍の表現型について評価

f) 生殖細胞系列確認検査を実施する判断基準参照

# Cellularity（腫瘍細胞含有率）の解釈 ～がん遺伝子の場合～

*KRAS*変異を有する腫瘍検体において腫瘍細胞含有率が40%の時、*KRAS*のVariant frequency（変異率）は？



すなわち、変異率は通常腫瘍細胞含有率の約1/2になる

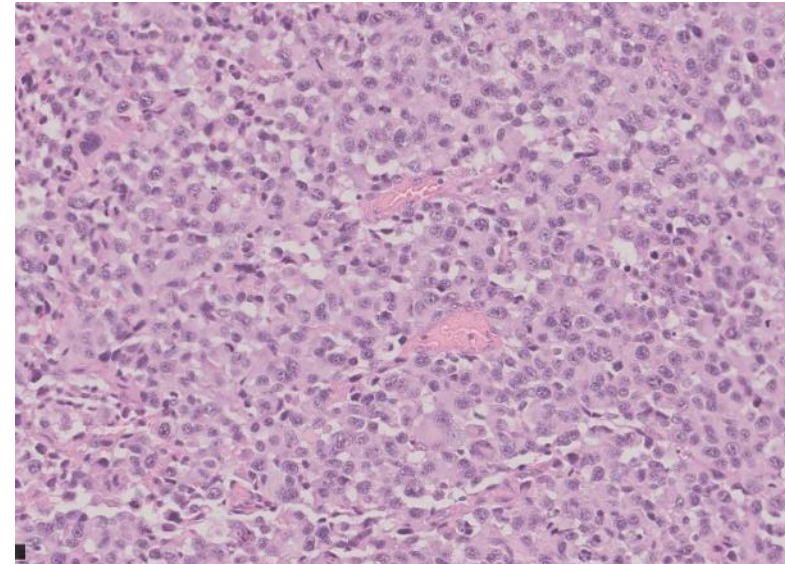
# 症例番号：X (FoundationOne CDx)

年齢：40歳代 性別：女性  
中核拠点病院：K大学病院  
検査申込医療機関：K大学病院  
登録日：2020-04  
PS: 0

臨床経過：  
2020年02月 子宮肉腫切除  
03月 多発肺転移出現  
03月X日 当科紹介

臨床診断名：子宮肉腫  
転移部位：肺  
既知の遺伝子異常：なし

病理診断名：pleomorphic sarcoma  
検体種別：FFPE  
検体採取日：2020-02-13（手術）  
検体採取部位：原発巣  
採取部位：子宮体部  
がん細胞含有率：95%（病理）、80%（F1病理）、84%（ゲノム推定）



【家族歴】母：乳がん、父：前立腺がん、祖父（父方）：前立腺がん  
叔父（父方）：肺がん  
【重複がん】なし  
【多発がん】なし  
【喫煙歴】なし  
【アルコール多飲】なし  
【Germline情報開示希望】情報提供を希望する  
【提供された情報・ゲノムデータ等の第三者提供への同意】同意する

## 【キュレーション結果のまとめ】

MS-stable  
TMB 5.0 Muts/Mb

➤ 検出された遺伝子異常  
*BRCA2* p.L2675V (VAF 5%でサブクローン)  
*TP53* p.R248Q (UPD/LOH), *RB1* HD, *ATRX* HD, *SPEN* p.R2796G  
*MLL2* p.P496L

➤ Actionable遺伝子異常  
*BRCA2* p.L2675V (VAF 5%でサブクローン)

➤ 報告すべきGermline遺伝子バリエーション  
*BRCA2* p.L2675V (ClinVar Pathogenic)  
サブクローンと思われるが、家族歴多く、遺伝カウンセリングを検討。  
（但し、VAF 4%であり、本疾患の発症への寄与は少ないと考える。）

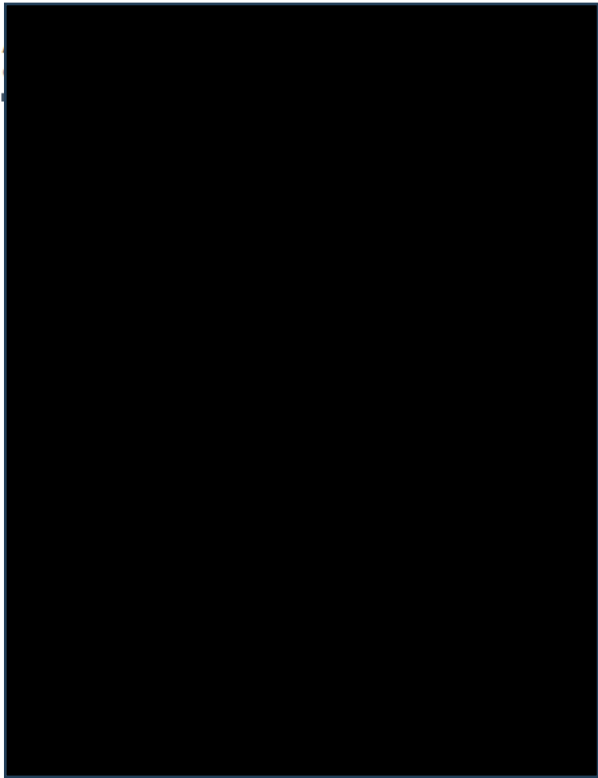
## 【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

1. PARP阻害薬  
→ *BRCA2* p.L2675V（エビデンスレベル：C-2）  
治療対象部位は術後再発の肺転移巣であり、原発巣のシークエンスで*BRCA*変異はサブクローンであっても肺転移巣ではメインクローンになっている可能性もあり、治療標的と評価する。

2. プラチナ含有レジメン  
→ *BRCA2* p.L2675V（エビデンスレベル：D-6）

## 【総合的判断に基づく推奨治療】

1. プラチナ含有レジメン  
IP療法（CDDP+IFM併用療養）  
2. PARP阻害薬治験



**Biomarker Findings**

**Microsatellite status** - MS-Stable

**Tumor Mutational Burden** - 5 Muts/Mb

**Genomic Findings**

*For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.*

**BRCA2** I2675V - subclonal<sup>†</sup>

**RICTOR** amplification - equivocal<sup>†</sup>

**ATRX** loss exons 2-30

**CUL4A** amplification - equivocal<sup>†</sup>

**EZH2** rearrangement intron 18

**IRS2** amplification - equivocal<sup>†</sup>

**RB1** loss exons 18-27

**SGK1** complex rearrangement

**TP53** R248Q

<sup>†</sup> See About the Test in appendix for details.

4 Therapies with Clinical Benefit

17 Clinical Trials

0 Therapies with Lack of Response

**BIOMARKER FINDINGS**

**Microsatellite status** - MS-Stable

**Tumor Mutational Burden** - 5 Muts/Mb

**GENOMIC FINDINGS**

**BRCA2** - I2675V - subclonal

10 Trials *see p. 11*

**RICTOR** - amplification - equivocal

7 Trials *see p. 13*

**ACTIONABILITY**

No therapies or clinical trials. *see Biomarker Findings section*

No therapies or clinical trials. *see Biomarker Findings section*

| THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT<br>(IN PATIENT'S TUMOR TYPE) | THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT<br>(IN OTHER TUMOR TYPE) |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| none                                                         | Niraparib                                                |
|                                                              | Olaparib                                                 |
|                                                              | Rucaparib                                                |
|                                                              | Talazoparib                                              |
| none                                                         | none                                                     |
|                                                              |                                                          |

# PleSSision-Exome レポート

(1) gBRCA2 p.Ile2675Val (p.I2675V)

PLS: 3

chr13:g.32937362A>G / ENST00000380152.7:c.8023A>G

がんサンプルリード数 : 9/214 (4.2%) / 正常サンプルリード数 : 75/138 (54.4%)

ClinVar allele ID : 67143 / ClinVar : Pathogenic/Likely pathogenic

CIViC max evidence level : A

snpEff SO: missense\_variant / snpEff Effect: MODERATE

dbNSFP signature : ●●●●●○●●●●●●●●●●

dbSNP ID: 登録なし / HGVD: 登録なし / ToMMo 2kJPN: 0.0% / ExAC: 登録なし

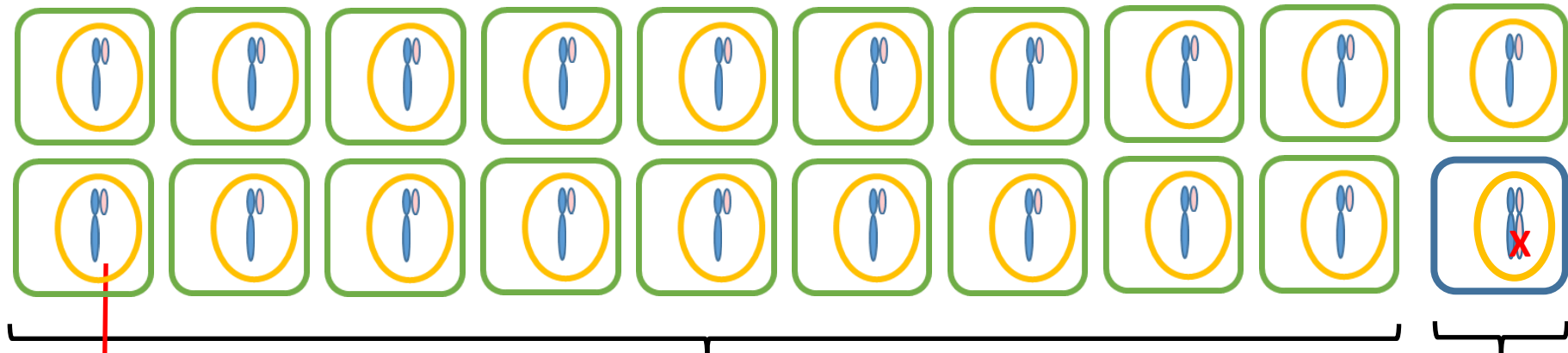
*BRCA2* I2675Vのバリエーションアレル頻度は  
正常組織（末梢血）で54.4%、腫瘍組織で4.2%



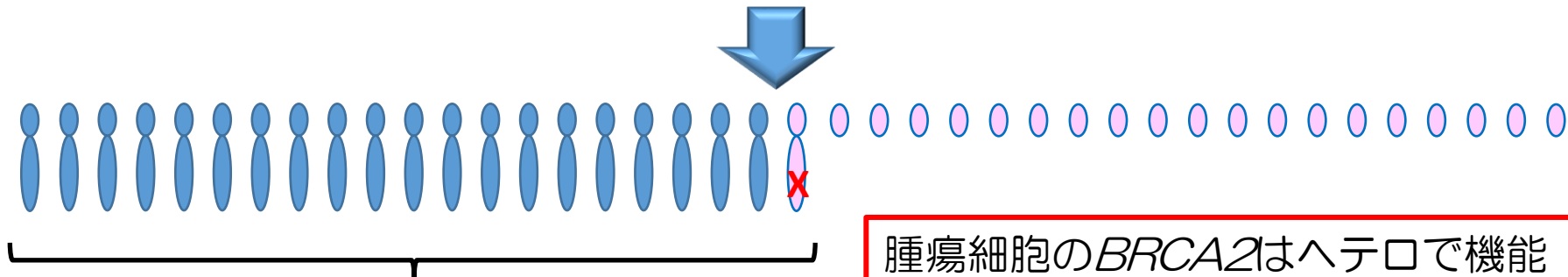
腫瘍における染色体の*BRCA2* I2675Vを含む領域が欠失？

# 腫瘍における*BRCA2*変異領域の欠失

本症例における腫瘍細胞含有率は95%。



*BRCA2*変異を含んだ染色体領域のLOH (Loss of Heterogeneity)



腫瘍細胞の*BRCA2*はヘテロで機能欠失（但し、もう一方にメチル化を来していた場合はホモで機能欠失）

# 症例番号 KOU20-X (Exome)

年齢：40歳代 性別：女性  
紹介元医療機関：X病院  
検査申込医療機関：K大学病院  
臨床経過：  
2020年02月 子宮肉腫切除  
03月 多発肺転移出現  
03月X日 当科紹介

臨床診断名：子宮肉腫  
病理診断名：pleomorphic sarcoma  
既知の遺伝子異常：  
現病変：肺転移  
がん細胞含有率：95%（病理）  
90%（ゲノム推定）

PS: 0

未施行の保険承認内治療：

ADM, IFM, Pazopanib, トラベクテジン, エリブリン

【家族歴】母：乳がん、父：前立腺がん、祖父（父方）：前立腺がん

叔父（父方）：肺がん

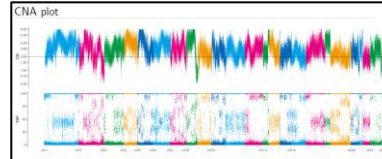
【喫煙歴】なし

【既往歴（悪性腫瘍）】なし

【Germline情報開示希望】有り

マイクロサテライト不安定性：  
3.05%  
Non-synonymous SNVs: 137

## 【キュレーション結果のまとめ】



### ➤ 検出された遺伝子異常

*gBRCA2* p.I2675V（腫瘍側のVAF 約4%）

*TP53* p.R248Q+UPD, *FAM135B* p.D1358Y + LOH

• OG Amp CN ≥4

*KIAA1549, IL6ST, LIFR, TRIM24, CSF3R, IL7R, FUBP1, STIL, JUN, JAK1, COX6C, MPL, SMP, CDH17, MYCL, THRAP3, SND1, RUNX1T1, TAL1, CREB3L2,*

• TSG LOH

*ATRX, BRCA2, FANCA, RAD51, CDH11, RECQL4, RFWD3, BUB1B, CDX2, ZFH3, SMAD3, BMPR1A, B2M, DNMT3A, BCOR, RB1, NDRG1, ZRSR2, NCOA4, ASXL2, KAT6B, CBFA2T3, CBFB, KDM6A, CDH1, CUL3, ACVR2A, CDKN2A, DDX3X, RBM10, RPL10, PRF1, CASC5, MGMT, ATP2B3, SOX21, POT1, TBL1XR1, LATS2, CCDC6, PTEN, LARP4B, CYLD, APC, CTCF, GPC5*

### ➤ Actionable遺伝子異常

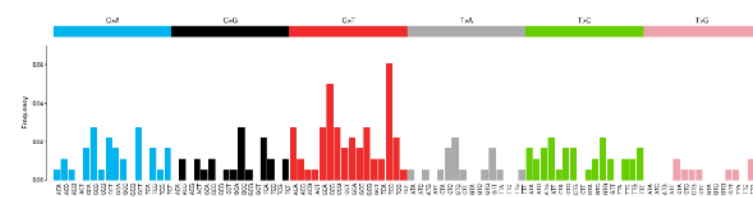
*gBRCA2* p.I2675V（腫瘍側のVAF 約4%）

### ➤ Germline Variants

*gBRCA2* p.I2675V (ClinVar Pathogenic)

（遺伝カウンセリングの対象。確認検査も検討。）

## Mutation signature



## Cosine similarities with COSMIC mutation signatures

| Rank | Signature    | Similarity | Cancer type                                                             |
|------|--------------|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Signature 5  | 0.76       | Signature 5 has been found in all cancer types and most cancer samples. |
| 2    | Signature 30 | 0.681      | Signature 30 has been observed in a small subset of breast cancers.     |
| 3    | Signature 3  | 0.671      | Signature 3 has been found in breast, ovarian, and pancreatic cancers.  |
| 4    | Signature 19 | 0.613      | Signature 19 has been found only in pilocytic astrocytoma.              |
| 5    | Signature 16 | 0.612      | Signature 16 has been found in liver cancer.                            |

## 【遺伝子プロファイルに基づく推奨治療】

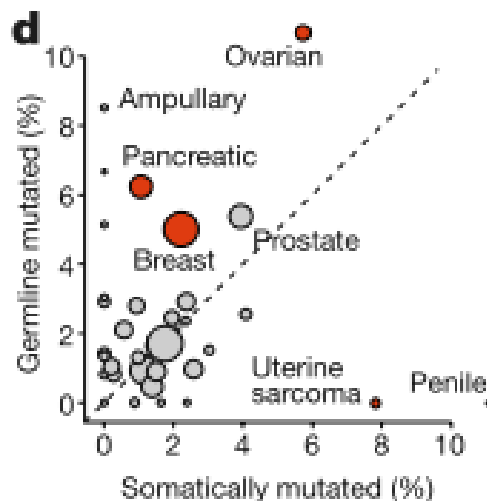
1. なし

※Mutation signature解析では*BRCA1/2*変異に代表されるHRD（Homologous Recombination Deficiency）パターンではないので*BRCA2*はホモで機能欠失していないと考えられる。

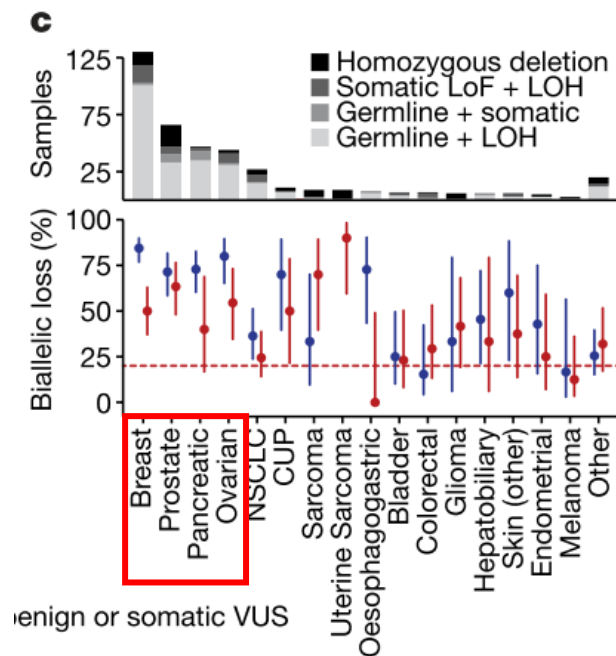
## 【総合的判断に基づく推奨治療】

1. 肉腫に対する標準治療

# BRCA 1/2変異の臓器による違い

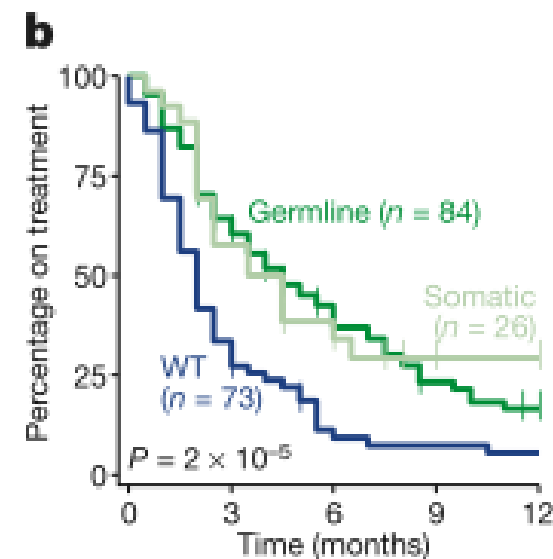


一般に  
BRCA関連腫瘍は  
乳がん  
卵巣がん  
前立腺がん  
膀胱がん  
を示す。



一般に  
BRCA関連腫瘍では  
germline, somaticのいずれかで  
変異が見つかった場合もホモで  
機能欠失していることが多い。

【BRCA関連腫瘍における  
PARP阻害薬の効果】



BRCA関連腫瘍  
ではgermline, somaticの  
いずれかで変異が見つかった  
場合もPARP阻害薬の有効性  
が期待できる。

CASE REPORT

# Germline *BRCA2* variant with low variant allele frequency detected in tumor-only comprehensive genomic profiling

Hideyuki Hayashi<sup>1</sup>  | Kei Kunimasa<sup>2</sup> | Shigeki Tanishima<sup>3</sup> | Kohei Nakamura<sup>1</sup>  |  
Marin Ishikawa<sup>1</sup> | Yasutaka Kato<sup>1</sup> | Eriko Aimonon<sup>1</sup> | Ryutaro Kawano<sup>1</sup> |  
Hiroshi Nishihara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genomics Unit, Keio Cancer Center, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Thoracic Oncology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan

<sup>3</sup>Department of Biomedical Informatics Development, Mitsubishi Electric Software Co., Ltd, Tokyo, Japan

## Correspondence

Hideyuki Hayashi, Genomics Unit, Keio Cancer Center, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjyuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.  
Email: [rock-hayashi-pop@rhythm.ocn.ne.jp](mailto:rock-hayashi-pop@rhythm.ocn.ne.jp)

## Funding information

the Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (Grant-in-Aid for Early-Career Scientists), Grant/Award Number: 21K15959

## Abstract

Germline *BRCA1/2* variants in comprehensive genomic profiling (CGP) often exhibit variant allele frequency (VAF) exceeding 50%. However, when genomic loss occurs at the ipsilateral allele, including the germline variant in tumor cells, the VAF is low. This case report presents a patient with uterine sarcoma with a pathogenic *BRCA2* mutation and low VAF in tumor-only CGP, which was later identified as a germline variant. When genomic alterations in *BRCA1/2* are identified in tumor-only CGP, the possible germline origin of the variants should be considered, even if their VAF is very low.

## KEYWORDS

*BRCA*, genomic loss, low VAF, PARP inhibitor, tumor-only CGP

# NCCH1901試験における ニラパリブ単剤アームの対象となる ゲノムプロファイル（慶應での運用）

プラチナ耐性でない患者さまで

1. *BRCA1/2*遺伝子異常（乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌）  
→生殖細胞系列・体細胞問わず
2. *BRCA1/2*遺伝子異常（乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌以外）  
その他HRD関連遺伝子異常（*PALB2*, *ATM*, *CDK12*など）  
→生殖細胞系列（Tumor-only検査であればgermlineが疑われるもの）  
体細胞であればhomoで機能欠失が確実な症例

※リキッドバイオプシー検査でクローン性造血（CHIP）由来の可能性が  
少しでもある場合は除外

## CQ.注意すべきBRCA1/2変異症例 (reversion mutation症例、T-only検査におけるlow VAF症例)

- ①Reversion mutationがある場合、PARP阻害薬を推奨しますか
- ②Reversion mutationであるかどうかを確認していますか
- ③FOLFIRINOX抵抗性の膵がんでgPALB2が検出された場合、PARP阻害薬(受け皿試験を含む)を推奨しますか