



MOLECULAR

岐阜県技師会秋季拡大研修会 ランチョンセミナー②

悪性腫瘍の治療・診断における FISH検査の役割

18 | Nov | 18

アボット ジャパン株式会社
モレキュラー事業部

内容

- FISH法の概要
- 悪性腫瘍の治療・診断に用いるFISH法 (体外診断用医薬品)
- FISH法の記載のあるガイドライン (研究用試薬)

FISH法の概要

FISH (フィッシュ) 法とは?

Fluorescence 蛍光の

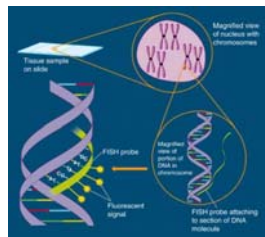
in situ そのままで

Hybridization ハイブリダイゼーション

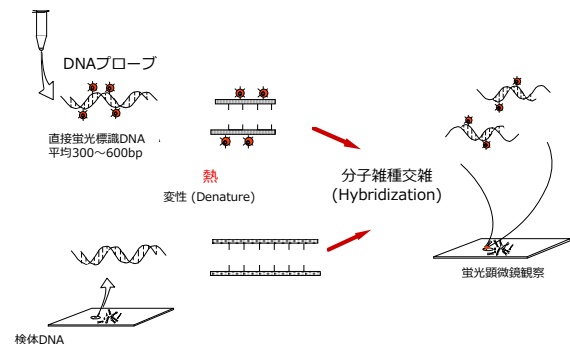
細胞の状態で遺伝子検査が可能な手技
形態を保持ししながら、細胞毎の遺伝子異常を
検出することが可能

FISH法の特長

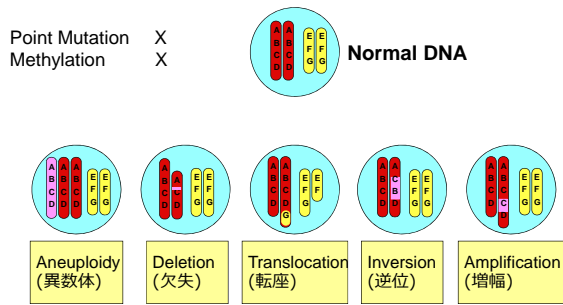
- FISH法では、PCR法や Southern blot法では見ることの出来ない**細胞毎**の遺伝子異常を観察することが可能
- 蛍光顕微鏡を通して、肉眼で遺伝子異常を確認可能
- ターゲットは、ゲノムのDNAで、長さは100kb以上とPCRとは見ている大きさが異なる
- 間期核でも遺伝子 (染色体) 異常を検出可能 ⇒ **培養しなくても検出可**



FISH法の検出原理



FISH法による染色体・遺伝子異常の検出



悪性腫瘍の治療・診断に用いる
FISH法 (体外診断用医薬品)

FISH法 体外診断用医薬品

対象	染色体異常	検出	関連薬剤	使用目的
非小細胞肺癌	ALK融合遺伝子	転座	クリゾチニブ アレクチニブ	コンパニオン診断薬 治療薬適用判定の補助
乳癌	HER2遺伝子	増幅	トラスツズマブ	悪性腫瘍の診断補助
膀胱癌	3, 7, 17番染色体 9p21遺伝子座	異数体 欠失	—	再発の診断補助
慢性好酸球白血病 (CEL) 好酸球増多症候群 (HES)	FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子	欠失	イマチニブ	融合遺伝子の判定の補助

非小細胞肺癌
ALK

IV期非小細胞肺癌(NSCLC)の治療方針



日本肺癌学会
EBMの手法による肺癌診療ガイドライン
2017年版

乳癌・胃癌
HER2

乳癌の治療方針

抗HER2療法の適応があるか否かを知るために、すべての浸潤性乳癌に対して、免疫組織化学法やin situ hybridization法を用いた検査を行う。

早期乳癌に対する初期治療

薬物療法には、内分泌療法、化学療法および抗HER2療法があり、それぞれ特性は違いますがいずれも無病生存期間（DFS）と全生存期間（OS）を改善することを目的とする。治療効果予測因子の有無により、内分泌療法（ホルモン受容体の発現）および抗HER2療法（HER2蛋白の過剰発現もしくはHER2遺伝子増幅）の適応を検討する。化学療法は、腋窩リンパ節転移の有無や腫瘍径などの病理学的因子（予後因子）により再発リスクを推定し、もしくは多遺伝子アッセイの結果を参考にすることで、施行するかどうかを決める。抗HER2療法は、化学療法を併用して行うことが標準である。

転移・再発乳癌に対する治療

転移・再発乳癌には全身治療すなわち薬物療法が原則として必要である。治療を開始する前には、治療効果予測因子（ER, PgR, HER2）の評価を必ず行う。

日本乳癌学会
乳癌診療ガイドライン
2018年版

切除不能進行・再発胃癌の推奨レジメン

IHC3+、またはIHC2+かつFISH陽性症例にトラスツズマブを含む化学療法を行うことが推奨される。

【一次治療】

HER2陰性胃癌

S-1+シスプラチン
カベシタピン+シスプラチン
(エビデンスレベルA)

HER2陽性胃癌

カベシタピン+シスプラチン+トラスツズマブ
(エビデンスレベルA)
S-1+シスプラチン+トラスツズマブ
(エビデンスレベルB)

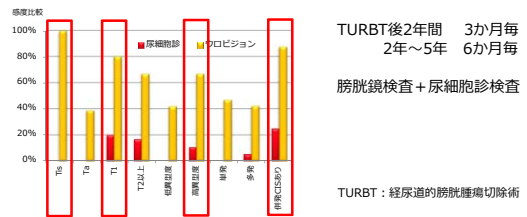
トラスツズマブ：抗HER2ヒトモノクローナル抗体

日本胃癌学会
胃癌治療ガイドライン
2018年版

膀胱癌 ウロビジョン

筋層非浸潤性膀胱癌再発のモニタリング

国内臨床性能試験にて、ウロビジョンはすべての組織学的異型度、深達度において、尿細胞診より高い感度



TURBT後2年間 3か月毎
2年～5年 6か月毎

膀胱鏡検査+尿細胞診検査

TURBT：経尿道的膀胱腫瘍切除術

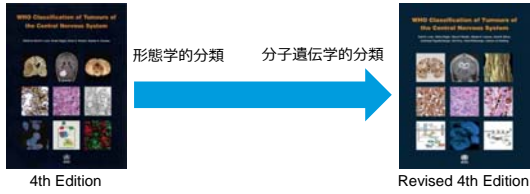
感度：50.0% (95%CI: 35.2- 64.8%)
特異度：72.4% (95%CI: 68.3- 76.8%)

Kojima T, et al. Clinical evaluation of two consecutive UroVysion fluorescence in situ hybridization tests to detect intravesical recurrence of bladder cancer: a prospective blinded comparative study in Japan. Int J Clin Oncol. 2018

FISH法の記載のあるガイドライン (研究用試薬)

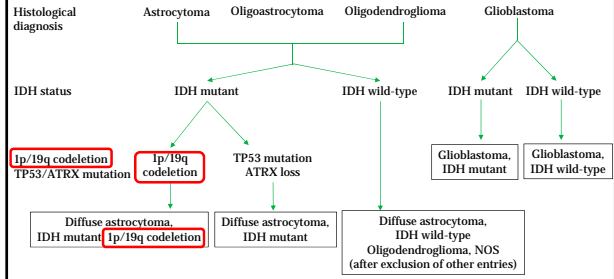
脳腫瘍 1p/19q

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous Systems



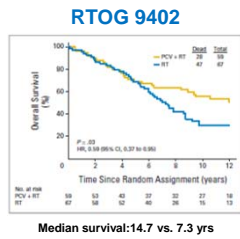
成人浸潤性グリオーマの変更点

病理診断に遺伝子情報 (IDH変異、**1p/19q共欠失**) が加えられた



Msayuki N, et al : Outline and problems of the WHO 2016 Classification of Tumors of the Central Nervous System. Jpn J Neurosurg : 782-791 28,2017

1p/19q共欠失はPCV療法の治療反応性の予測因子



約6年経過後に、RT+PCVの患者のOSに差

1p/19q共欠失が認められた患者には、RTに加えPCV療法を行うことが重要

RT : 放射線治療
PCV療法 : フロカルバジン, ロムスチン, ビンクリスチン

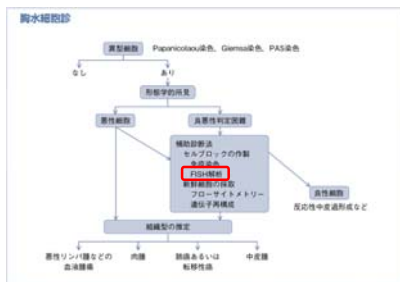
Kaplan-Meier estimates of overall survival by treatment for patients with 1p/19q codeleted anaplastic oligodendroglioma (AO)/anaplastic oligoastrocytoma (AOA).

Cairncross G, et al : Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. J Clin Oncol 31 : 337-343,2013

悪性中皮腫 p16

悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 上皮型中皮腫と反応性中皮過形成の鑑別

上皮型中皮腫と反応性中皮過形成の鑑別に **fluorescence in situ hybridization (FISH) 法**による**p16遺伝子欠失**の解析は有用であるが、手技に精通した施設で行うことが勧められる



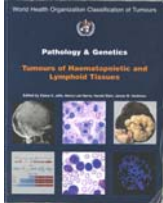
日本肺癌学会
EBMの手法による
肺癌診療ガイドライン
2017年版

悪性リンパ腫

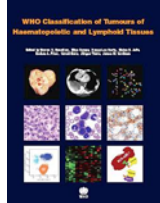
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

悪性リンパ腫は、最新版では130種類以上のサブタイプに分類される

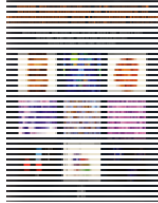
2001年
(第3版)



2008年
(第4版)



2017年
(第4版 Vol 2)



FISH法が関わる2008年版からの変更点

Mature B-cell neoplasms	Change
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	New category for all "double-/triple-hit" lymphomas other than FL or lymphoblastic lymphomas.

MYCおよびBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫
= 化学療法に抵抗性、予後不良

MYC転座 + BCL2転座 "double-hit" or "triple-hit"
MYC転座 + BCL6転座
MYC転座 + BCL2転座 + BCL6転座

従来の化学療法が困難なB細胞リンパ腫に対する新薬の開発も進行中

Swerdlow SH, et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127 : 2375-2390, 2016

遺伝子異常の解析が進み、分子標的治療薬の開発をはじめ、個別化治療が進んでいる

悪性腫瘍の治療には、FISH法を含む遺伝子検査による病型分類、治療選択、治療効果判定がますます重要になってくるだろう

