

表2 HBOCに発症した卵巣癌の病理組織型

		漿液性	粘液性	類内膜	明細胞	その他
Rubinら 1996年	<i>BRCA1</i>	81.1%	5.7%	5.7%	0%	7.5%
Boydら 2000年		68%	0%	14%	2%	16%
Rischら 2001年	<i>BRCA1</i>	94.9%	0%	5.1%	0%	0%
	<i>BRCA2</i>	90.5%	0%	9.5%	0%	0%
Lakhaniら 2004年	<i>BRCA1</i>	40%	2%	33%	10%	15%
	<i>BRCA2</i>	39%	2%	29%	4%	26%
Zhangら 2011年		82%	0%	16%	1.2%	0.8%

〔文献7より引用〕

の診断、実際の対策(マネジメント)をわかりやすく説明する。*BRCA1/2* 遺伝学的検査の説明もこの時に行う。遺伝学的検査を受けるかは事前に家族で相談して決めてきている場合もあるが、手術前で急ぐような場合を除けば、時間をかけて自分の意思で決めてもらうのがよいと考える。

遺伝学的検査の結果の開示では、特に病的変異を認める場合には、診療担当者と事前に相談して今後のマネジメントプランを具体的に提案できるようにしておく。その後は連携する診療科に具体的な方針を決めていくことになる。

また特に変異陽性者では生涯にわたるケアを実践することが前提となる。遺伝学的検査の結果を開示して落ち着くまでは適宜面談の機会を確保することとして、落ち着いたら半年から1年に1度は外来でコミュニケーションの機会をもつようにしている。血縁者の保因者診断に至るのは当院では40%程度であるが、発端者の遺伝学的検査の結果を開示後、最初の血縁者が来談するのは平均で約1年後(0.3~9.8年)である。当院では遺伝外来受診者のうち遺伝学的検査を受けるのは約50%、そのうち30%で病的変異が認められている。また、遺伝学的検査の結果がVUS(variant of uncertain significance)となるの

は検査全体の約3%とその割合はやや下がっている印象である(図3)。

婦人科からのHBOCの拾い上げは難しいか？

当院遺伝子診療部を受診するクライアントは多くは乳癌の既往がある(表3)。一方で卵巣癌の既往がある患者は少ない。乳腺科からのHBOCの拾い上げが多いのは、いくつかの理由が考えられる⁹⁾。

1. 発症頻度が違う

まず発症頻度の違いがある。*BRCA1/2* 変異保有者における乳癌発症リスクは49~57%であるのに対して、卵巣癌では18~40%と乳癌発症リスクの方が高いため日常診療では乳癌の方が遭遇する機会が多い¹⁰⁾。また家系情報でも乳癌の罹患者の方が多いため、乳癌の家族集積性の方が認識しやすい。

2. 乳癌の発症年齢が低い

BRCA1/2 変異保有者の乳癌発症平均年齢は、卵巣癌の発症よりも約8歳若い(表3)。したがって、最初の窓口となりマネジメントを担当するのは乳腺科の担当医のことが多い。

3. 卵巣癌の予後

卵巣癌は進行癌で見つかることが多いため

図2 登録事業入力テンプレートの例

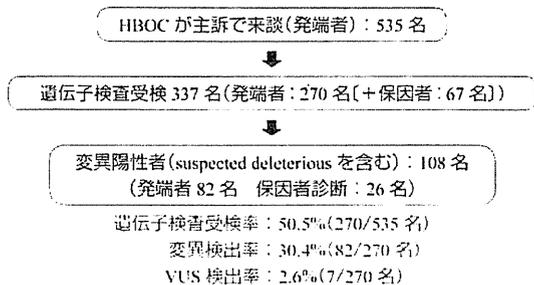


図3 当科における BRC1/2 遺伝子検査の受検率・変異陽性率(2000年1月~2014年12月)

表3 発端者のがんの既往とがんの発症年齢

a. 発端者のがんの罹患

・乳癌→卵巣癌	3 人
・乳癌のみ	61 人
・卵巣癌→乳癌	3 人
・卵巣癌のみ	3 人
・未発症	7 人

(乳癌→前立腺癌 罹患男性 1 例を除く)

b. 平均発症年齢

乳癌	41.5 歳(中央値 40 歳 : 19-69 歳)
卵巣癌	49.3 歳(中央値 52 歳 : 34-65 歳)

に、卵巣癌を発症した場合には卵巣癌が生命予後を規定する。したがって当該疾患の術後化学療法など治療で心身ともに手いっぱいであり、本人あるいは血縁者の将来の癌の2次予防とい

う観点での医療介入が難しい。自分自身には医学的意義は乏しいが、娘のために遺伝カウンセリングを受ける場合もあるが、頻度は高くない。

4. 治療方針への影響

BRCA1/2の変異の有無で、乳癌の場合には術式などの治療方針に影響がある場合があるが、卵巣癌の治療は遺伝子変異の情報によって方針が大きく変わることは少ない。

5. 経過観察中に認識するチャンス

乳癌の場合は、術後フォローアップ中に遺残乳腺や対側乳房の異時癌でHBOCを認識する機会があるが、卵巣は一般に一括切除するため、異時両側卵巣癌や残存卵巣切除等はなく、診療のプロセスでHBOCを認識する機会が少ない。

HBOCにおける婦人科医の役割は大きい

一方で、婦人科腫瘍専門医へのアンケート調査をみるとHBOCに関心がある、またHBOCのケアを提供することは重要であると回答した割合は90%を超えている¹¹⁾。

また、表3をみても卵巣癌9症例からみた場合、乳癌先行の症例は3例にすぎない。すなわち残りの6例は卵巣癌の担当医がHBOCの可能性を認識することにより診断できた症例であり、HBOCにおける多くの卵巣癌発症例は婦人科医がHBOCを鑑別しなければ気がつかれることはなく、婦人科医の役割は大きいと考えられる。

またBRCA1/2遺伝学的検査が徐々に普及するにつれて、各医療機関でリスク低減卵巣卵管切除術(risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)が実施されるようになることが予想される。RRSOの有用性に関する最近の報告でも、5,700名以上のBRCA変異陽性者を対象とした平均5.6年の観察期間の研究で、RRSOにより総死亡率はハザード比で0.23に低下している¹²⁾。また、診療業務の中で血縁者の卵巣癌リスクへの対策を相談されることも想定される。卵巣癌患者およびその血縁者は、卵巣癌の発症予防に

については切実な思いをもっている。当院でRRSOを受けたクライアントの8割は卵巣癌の家族歴がある。状況により未発症変異保有者もRRSOを検討することもあるだろう。

さらに最近、欧米ではPARP阻害薬olaparibがまず再発卵巣癌の治療に承認された(一口メモ参照)。今後、人種による効果の違いなど検証する必要はあるが、婦人科でも、化学療法の適用を決める治療の視点からの遺伝医療が実際の診療の場で行われるようになることも考えられる。

HBOC診療の課題と対策

わが国におけるHBOC診療の現時点での課題は、HBOCの認識が医療者の中にも十分に普及していない、保険診療の枠組みでの対応が難しい、日本人でのデータがない、ということに要約できる。そこで、上記の問題点を解決するために、具体的な対策を検討している。

1. 全国登録事業

1つは日本人のBRCA1/2の遺伝子変異保有者の臨床的遺伝学的特徴を明らかにすることである。NPO日本HBOCコンソーシアムの登録委員会では、BRCA1/2遺伝学的検査を受けた人の全国登録事業を予定している。臨床的所見から遺伝子変異を有するリスクを予測するアルゴリズムを作成すること、わが国におけるBRCA遺伝子変異の特徴やBRCA1/2変異陽性者の乳癌・卵巣癌の臨床的特徴を明らかにすることを目的に、全国の医療機関で登録事業を予定している。すでにコンソーシアム内の倫理委員会の承認を得ており、2015年度には全国登録を開始する予定である。登録事業とは貴重な1例ずつの地道な積み重ねである。多くの医療機関に協力していただき、日本人のデータを作りたいと考えている。

2. 施設認定について

HBOCの診療には、乳癌領域、婦人科癌領域、臨床遺伝領域の各専門家の協力体制が必要である。卵巣癌治療ガイドラインでも、RRSO実施にあたり、婦人科腫瘍学会専門医が臨床遺伝学の専門医と連携して患者をマネジメントすることを推奨している¹³⁾。そこで、HBOCに関連する5学会(日本人類遺伝学会、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会)が連携して、HBOCに適切に対応することのできる医療機関を施設認定する制度を創設することを検討している。この制度の統括を、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会が行うことについて日本医学会の了解を得ることができた。現在、施設認定の細則を検討している。

厚生労働科学研究(がん政策研究)推進事業の「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」研究班では、上記の全国登録事業や施設認定をはじめ、BRCA1/2変異陽性者のMRI検診の有用性やRRSOの臨床的意義、BRCA1/2以外の遺伝性乳癌の原因遺伝子の検討に取り組んでいる。

将来の遺伝医療

遺伝情報を用いて、変異陽性者に癌のハイリスク者として医療マネジメントを提供することはこれまでの個別化医療でも行われてきた。今後、olaparibが進行再発卵巣癌の治療薬としてわが国でも使用されるようになると、さらに薬剤の適用を決めるマーカーとして遺伝学的検査が用いられることになる。これは遺伝医療の普及からみれば画期的なことではあるが、そのプロセスには卵巣癌の治療のほかにも乳癌への対策、遺伝に関する諸問題がかかわってくる。医

療者はその1つ1つについて症例ごとに問題を明確化して、具体的に向き合っていく必要がある。また、遺伝学的検査そのものの意義についても事前に理解を得る必要がある。その意味で、今後ますます遺伝カウンセリングの役割が重要になると思われる。

【謝辞】

1. 日本HBOCコンソーシアム(理事長:中村清吾昭和大学医学部乳癌外科教授)の登録事業は以下の登録委員会委員が中心となり、全国登録の準備を進めている。登録委員会:新井正美(委員長)、中村清吾・榎本隆之(新潟大学)(副委員長)、野本整(星総合病院)、櫻井晃洋(札幌医科大学)、関根正幸(新潟大学)、大川恵(聖路加国際病院)、四元淳子(お茶の水女子大学)、渡邊知映(上智大学)(データセンター)、横山士郎(事務局)(順不同、敬称略)
2. 厚生労働省の班研究は以下の8名から構成され、施設認定の課題についてはおもに福嶋先生、高田先生、中村先生、櫻井先生により検討されている。:新井正美(研究代表者)、中村清吾、福嶋義光(信州大学)、三本義男(東京医科歯科大学)、青木大輔(慶應義塾大学)、櫻井晃洋、高田史男(北里大学)、戸崎光宏(亀田京橋クリニック)(順不同、敬称略)

文 献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, ver.2, 2014.
- 2) Balmaña J. et al: Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi73-80.
- 3) Hampel H. et al: Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Eng J Med 2005; 352: 1851-1860.
- 4) 日本乳癌学会(編):科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編 2013年版. 金原出版, 2013.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial high-risk assessment: breast and ovarian, ver.2, 2014.
- 6) Mutch D. et al: Hereditary gynecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 2014; 124: 189-192.
- 7) 谷口智子, 他: BRCA1/2変異を確認され、当院で卵巣・卵管がんを治療した10例の臨床経過について, 家族性腫瘍(投稿中).
- 8) Cancer Genome Atlas Research Network. : Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011; 474: 609-615.
- 9) 新井正美: 遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝カウンセリングと診療の実際. 日婦腫瘍会誌 2014; 32: 690-691.
- 10) Chen S. et al: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 24: 1329-1333.
- 11) Tanabe N. et al: A survey of the practice patterns of gynecologic oncologists dealing with hereditary cancer patients in Japan. Fam Cancer 2014; 13: 489-498.
- 12) Finch AP. et al: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 and BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014; 32: 1547-1553.
- 13) 日本婦人科腫瘍学会(編): 卵巣癌治療ガイドライン 2015年版. 金原出版: (パブリックコメント).

BRCA1/2変異を確認され、当院で卵巣・卵管がんを治療した10例の臨床経過について

谷口智子* 新井正美** 喜多瑞穂** 野村秀高*
 的田真紀* 岡本三四郎* 近藤英司*
 尾松公平* 加藤一喜* 竹島信宏*

遺伝子検査にてBRCA遺伝子変異陽性と診断された卵巣・卵管がん10症例の臨床的特徴を後方視的に検討した。診断時年齢の中央値は52歳。卵巣がん発症前に遺伝子診断を行った症例は2例で、サーベイランス中に発症した卵巣がんIIIc期の1例を含む。卵巣がん発症後に遺伝子診断を行った症例は8症例で、卵巣がん発症を契機として遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)を疑い診断に至った症例を4例認めた。腫瘍の組織型は漿液性腺癌が6症例と最も多く、報告の少ない粘液性境界悪性腫瘍を2例に認め、この2例はいずれもBRCA2遺伝子変異陽性であった。初回治療は10例中9例で腫瘍減量手術が行われ、7例で完全切除となった。また5例に再発を認めたが、再発腫瘍摘出および化学療法にて全例が生存(18~164カ月)しており、過去の報告のとおりBRCA遺伝子変異陽性者の卵巣・卵管がんの短期予後は比較的良好と考えられるものの長期予後に関しては検討が必要である。

キーワード：BRCA変異陽性、卵巣癌、遺伝性乳がん卵巣がん、予後、漿液性腺癌

I. 緒言

卵巣がん・卵管がんは本邦では年間約9,000人が罹患し、年間の死亡者数は4,600人と女性性器悪性腫瘍の中では最多である。初期の段階では自覚症状に乏しく、約半数がIII-IV期の進行がんとして診断される^{2,3)}。がん研有明病院婦人科における卵巣がん症例の進行期の割合をFig.1に示した。遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC: hereditary breast and ovarian cancer)は、乳がん・卵巣がん易罹患性を示す遺伝性腫瘍症候群で、常染色体優性遺伝する。卵巣がんの浸透率は70歳までにBRCA1遺伝子変異陽性者で39%程度、BRCA2遺伝子変異陽性者で11%程度といわれている¹⁾。

II. 方法

2000年1月から2012年12月までに当院で初回治療を行った卵巣がん症例のうち、診断前あるいは治療後に遺伝子検査を行い、BRCA遺伝子変異陽性と確認された10症例の病歴を後方視的に検討し、臨床病理学的な特徴について先行論文との比較を行った。

* がん研有明病院婦人科
 ** がん研有明病院遺伝子診療部
 連絡先：谷口智子 〒135-8550 東京都江東区有明3-8-3 がん研有明病院婦人科
 2015年2月12日受理
 家族性腫瘍 第15巻 第2号 (2015年) p.53-57

III. 結果

10症例の内訳は卵巣がん6例・卵巣腫瘍境界悪性2例・卵管がん2例、またBRCA1遺伝子変異陽性者8例・BRCA2遺伝子変異陽性者2例であった。診断時の年齢の中央値は52歳(34-67歳)であった。乳がんとの重複がんを6例に認めた。このうち乳がんが先行して発症していた症例は半数の3例、同時に診断されたものが1例、卵巣がんが先行して発症した症例が2例であった。

遺伝子診断の時期については、卵巣がん発症前が2例あった(case 1, 2)。そのうち1例はBRCA遺伝子変異陽性者に対するサーベイランス中に卵巣がんを発症した症例で、当初BRCA1遺伝子変異がuncertain significanceの結果であったが、家族歴からHBOCを臨床的に疑い、通常のBRCA遺伝子変異陽性者と同様に3カ月ごとの経膈超音波検査およびCA125測定と半年ごとの子宮内膜細胞診によ

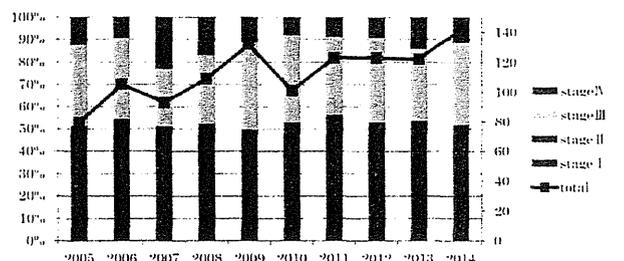


Fig. 1. Ovarian cancer, 2005-2014 (The Cancer Institute Hospital of JFCR).

るサーベイランスを婦人科で施行していた。子宮内膜細胞診陽性を契機としてPET-CTを行ったところ3.6cm大の卵巣腫瘍 (SUVmax 7.41) を認め、卵巣がんの診断で手術を行った。腫瘍マーカーは正常範囲内で、腫瘍径も小さいにもかかわらず、大網に播種を認め手術進行期はⅢc期 (pT3cN0M0) であった。手術の直前にMyriad社より*BRCA1* 遺伝子変異suspected deleteriousとの追加報告があり、病的変異の可能性が高いと考えられた (case 1)。

卵巣がん発症後に遺伝子診断を行ったのは8例で、このうち3例は卵巣がん発症が遺伝子診断の契機となった (case 5, 6, 10)。3例ともに乳がん未発症であるが家族歴からHBOCの可能性を疑われ診断につながった。2例は卵巣がん発症後の乳がん発症が診断の契機となった (case 7, 9)。2例は卵巣がんと乳がんの既往があることから経過観察中に遺伝子診断を行った (case 3, 4)。1例は卵巣がん治療後の経過観察中、家系内に*BRCA* 遺伝子変異陽性の診断を受けた者がいることから遺伝子検査を行った (case 8)。

卵巣がんの組織型は漿液性腺癌4例、癌肉腫1例、混合癌 (漿液性腺癌と類内膜腺癌) 1例、粘液性境界悪性腫瘍2例で、卵管がんの組織型は2例とも漿液性腺癌であった。進行期はⅠ期3例、Ⅱ期1例、Ⅲ期5例で、3重がん (子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん) のため進行期不明の症例を1例認めた。10症例の遺伝子・卵巣がん発症年齢・組織型・進行期・乳がん発症年齢・転帰をTable 1にまとめた。

10例の臨床経過をFig.2に示す。初回治療として腫瘍減量手術を行った症例は9例で、この内7例が完全切除可能であった。7例中4例に術後化学療法を行った。不完全切除となった2例と、腹水細胞診陽性を根拠として術前に卵巣がんⅢ期と診断した1例に対しては、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) とinterval debulking surgery (IDS) を施行し、さらに術後化学療法を行った。

完全切除後の7例中3例に再発を認めた。このうち1例に対しては再発腫瘍切除と化学療法を行い、その後77カ月間無病生存中 (case 7) で、1例は2回の再発に対して化

Table 1. Age of onset, laterality, histology, and survival of ovarian / fallopian tube / breast cancer in 10 cases with *BRCA* mutation

列1	mutation	ovarian fallopian tube cancer(age of onset,Pathology,FIGO stage)	Breast cancer (age of onset)	outcome
case1	<i>BRCA1</i>	62 Rt ovary (carcinosarcoma) III c	45 (Rt) 49 (Lt)	60 month NED
case2	<i>BRCA2</i>	48 Rt ovary (mucinous LPM) Ia	40 (Lt)	36 month NED
case3	<i>BRCA1</i>	38 ovary (Mix serous + Endo) unknown (; UtCx,Ut corps)	41 (Lt)	150 month NED
case4	<i>BRCA1</i>	65 Rt ovary (serous adenocarcinoma) II c	65 (Lt)	156 month AWD
case5	<i>BRCA1</i>	37 Rt ovary (serous adenocarcinoma) III c	--	21 month AWD
case6	<i>BRCA1</i>	34 Lt ovary (serous adenocarcinoma) III c	--	18 month NED
case7	<i>BRCA1</i>	52 Lt ovary (serous adenocarcinoma) Ic	51 (Lt) 65 (Rt)	164 month NED
case8	<i>BRCA1</i>	67 Lt tube (serous adenocarcinoma) III c	--	75 month NED
case9	<i>BRCA2</i>	53 both ovary (mucinous LPM) Ib	55 (Rt)	38 month NED
case10	<i>BRCA1</i>	54 Lt tube (serous adenocarcinoma) III c	--	50 month NED

LPM: Low Potential Malignancy
NED: No Evidence of Disease
AWD: Alive With Disease

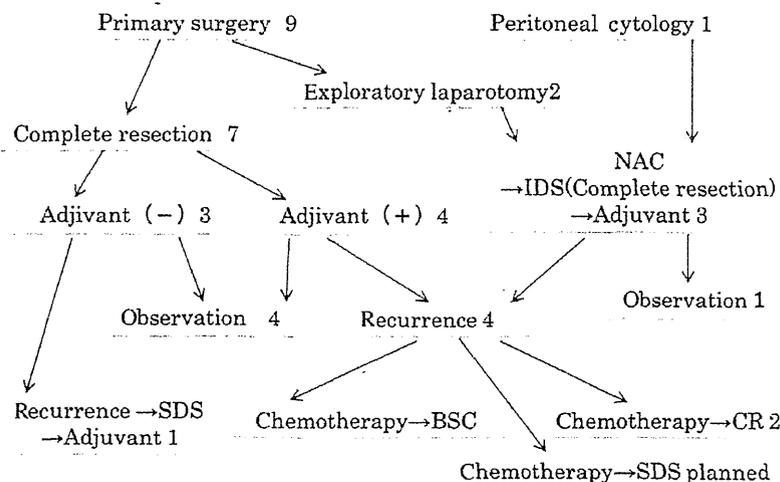


Fig. 2. Clinical course of patients with *BRCA* mutation

学療法が奏功し10カ月無病生存中である (case 8) . 1例は休息をはさみながら67カ月化学療法で維持していたが、その後は増悪して現在は症状緩和を行っている (case 4) . NACを行った症例は3例中2例に再発を認め、1例は化学療法にて腫瘍消失が得られたため経過観察中 (case 6) 残る1例は化学療法後に再発腫瘍摘出を計画中である (case 5) .

IV. 考 察

一般に乳がんは卵巣がんよりも発症年齢が低く、罹患率

も高いため、BRCA 遺伝子変異の診断は乳がん発症が発端となることが多い。今回の10症例中、卵巣がんの発症を契機として家族歴よりHBOCを疑い、遺伝子診断に至った症例が3例みられた。このことは、卵巣・卵管がん患者からの正確な既往歴・家族歴の聴取を行えば、婦人科側でHBOC疑い症例の拾い上げを行うことも十分可能であることを示している。

上皮性卵巣がんの主要な組織型は漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌の4種である。散発卵巣がんの組織型の発生頻度は本邦と欧米で大きく異なり、日本では明細胞腺癌の割合が高い (Table 2) ^{2,3)} . BRCA 遺伝子

Table 2. Histopathological diagnosis of epithelial ovarian carcinoma in Japan and worldwide^{2,3)}

Histology	JSGO annual report 2006		FIGO report 1999-2001	
	n	%	n	%
Serous adenocarcinoma	1098	40.1	3085	52.4
Mucinous adenocarcinoma	359	13.1	732	12.5
Endometrioid adenocarcinoma	483	17.6	958	16.3
Clear cell adenocarcinoma	662	24.2	494	8.4
Undifferentiated carcinoma	78	2.8	320	5.4
Mixed adenocarcinoma	59	2.2	294	5

Table 3. Histopathology of epithelial ovarian carcinoma in BRCA mutation carrier

			serous	mucinous	endometrioid	clear	other
Rubin	1996	BRCA1	81.1%	5.7%	5.7%		7.5%
Boyd	2000		68%	0%	14%	2%	16%
Rischi	2001	BRCA1	94.9%	0%	5.1%	0%	0%
		BRCA2	90.5%	0%	9.5%	0%	0%
Lakhani	2004	BRCA1	40%	2%	33%	10%	15%
		BRCA2	39%	2%	29%	4%	26%
Zhang	2011	BRCA1	75.7%	0%	16.8%	0.90%	6.6%
		BRCA2	77.6%	0%	11.9%	1.50%	9.0%

Table 4. Survival of BRCA mutation carriers with epithelial ovarian carcinoma

outcome		BRCA1 mutation carriers	BRCA2 mutation carriers	control	
Pharaoh	1999	Five year survival rate	21%	25%	19%
Zweemer	2001	Five year survival rate		40%	46%
Rams	2001	Median Survival time	52 months	49 months	35 months
Buller	2002	Median Survival time		4.5 years	4.6 yeas
Kningen	2005	Five year survival rate	33%	no deta	23%
Rubin	1996	Median Survival time	77 months*	no deta	29 months
Aida	1997	Five year survival rate	78.6% *	no deta	30.30%
Boyd	2000	Five year survival rate		47%*	22%
Ben David	2002	Three year survival rate		65.8%*	51.90%
Cass	2003	Median Survival time		91 months*	54 months
Pal	2007	Four year survival rate	37%*	87%*	12%
Chetrit	2008	Median Survival time	45.1 months*	52.5 months*	33.5 months
Genome Atlas Research Network	2011	Median Survival time		66.5 months*	41.9 months
Yang	2011	Five year survival rate	44%	61% *	25%

変異陽性者における卵巣がん組織型の割合は報告によりやや異なるが、漿液性腺癌の割合が多く、粘液性腺癌がほとんど含まれない点が共通している (Table 3)^{4,8)}。今回の10症例中、7例が漿液性腺癌 (混合癌を含む) であったことは先行研究と一致するが、2例の粘液性境界悪性腫瘍がみられたことは過去の報告とは異なる。境界悪性腫瘍とはlow gradeな卵巣悪性腫瘍の一種で、間質浸潤を認めないか、微小浸潤に留まる/I-II期で診断されることが多い/化学療法に対する反応性に乏しい、など浸潤がんとは異なる特性を示す一方、low gradeな浸潤性卵巣がんと共通する遺伝子変異 (KRAS, BRAFなど) を高率に認める⁹⁾。家族性腫瘍データベースから抽出したBRCA1/2遺伝子変異陽性卵巣がん207症例の組織型を検討したところ、卵巣境界悪性腫瘍はBRCA1遺伝子変異陽性者の1%、BRCA2遺伝子変異陽性者の10%に認めたと報告されている⁷⁾。当院で認められた境界悪性の2症例もBRCA2遺伝子変異陽性者であり、BRCA2遺伝子変異陽性卵巣がんは一定数の境界悪性腫瘍を含む可能性が考えられる。

卵巣がんの約半数は進行がんであるIII、IV期で診断され、予後不良の一因となっている¹⁰⁾。BRCA遺伝子変異陽性卵巣がんの予後に関しては、散発卵巣がんと同等とする報告、有意に予後良好とする報告、BRCA1変異陽性者では散発卵巣がんと同様だがBRCA2変異陽性者では有意に予後良好とする報告がある (Table 4)^{4,5,11,12,22)}。当院での症例はまだ少数のため予後の評価は難しいが、再発後の治療が奏効している例が多く、比較的良好的な予後が期待される一方、BRCA変異陽性卵巣がんの短期予後は良好だが長期予後は不良との報告もあるため、さらに長期的な追跡を行い検討する必要がある²³⁾。

V. 結 語

BRCA変異陽性者の卵巣がん・卵管がん10症例を検討した。組織型については、過去の報告のとおり漿液性腺癌を多く認めたが、過去の報告ではほとんど認められないとされる粘液性境界悪性腫瘍を2例に認め、いずれもBRCA2遺伝子変異陽性者であった。予後に関しては担癌状態の2例を含め全例で生存 (16~156カ月) しており、BRCA遺伝子変異陽性卵巣がんの予後は比較的良好と考えられるが、さらに長期的な追跡による検討を要する。

文 献

- 1) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. : Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1117-1130.
- 2) 婦人科腫瘍学会報告 : 2006年度卵巣腫瘍患者年報. *日産婦誌* 2008 ; 60 : 1052-1085.
- 3) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. : Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 ; 95 : 161-192.
- 4) Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. : Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. See comment in PubMed Commons below. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1413-1416.
- 5) Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. : Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000 ; 283 : 2260-2265.
- 6) Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. : Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 700-710.
- 7) Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. : Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 2473-2481.
- 8) Zhang S, Royer R, Li S, et al. : Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 353-357.
- 9) Fleming G, Seidman J, Lengyel E : Epithelial ovarian cancer. In : Barakat R, Randall ME, Markman M, et al. (eds.) : Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2013 : 757-847.
- 10) Ozols RF. : Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006 ; 33 : S3-11.
- 11) Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. : BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005 ; 104 : 2807-2816.
- 12) Pharoah PD, Easton DF, Stockton DL, et al. : Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 868-871.
- 13) Zweemer RP, Verheijen RH, Coebergh JW, et al. : Survival analysis in familial ovarian cancer, a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 98 : 219-223.
- 14) Ramus SJ, Fishman A, Pharoah PDP, et al. : Ovarian cancer survival in Ashkenazi Jewish patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *EJSO* 2001 ; 27 : 278-281.
- 15) Buller RE, Shahin MS, Geisler JP, et al. : Failure of BRCA1 dysfunction to alter ovarian cancer survival. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 1196-1202.
- 16) Kringen P, Wang Y, Dumeaux V, et al. : TP53 mutations in ovarian carcinomas from sporadic cases and carriers of two distinct BRCA1 founder mutations ; relation to age at diagnosis and survival. *BMC Cancer* 2005 ; 5 : 134.

- 17) Aida H, Takakuwa K, Nagata H, et al. : Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 235-240.
- 18) Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, et al. : Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 463-466.
- 19) Cass I, Baldwin RL, Varkey T, et al. : Improved survival in women with BRCA-Associated Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2003 ; 97 : 2187-2195.
- 20) Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, et al. : Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer : the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 20-25.
- 21) Cancer Genome Atlas Research Network : Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. See comment in PubMed Commons below. *Nature* 2011 ; 474 : 609-615.
- 22) Yang D, Khan S, Sun Y, et al. : Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011 ; 306 : 1557-1565.
- 23) Candido-Dos-Reis, FJ, Song H, Goode EL, et al. : Germline Mutation in BRCA1 or BRCA2 and Ten-Year Survival for Women Diagnosed with Epithelial Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 652-657.

Treatment of patients with ovarian and fallopian tubal carcinoma with BRCA 1/2 mutation

Tomoko Taniguchi*, Masami Arai**, Mizuho Kita**,

Hidetaka Nomura*, Maki Matoda*, Sanshiro Okamoto*, Eiji Kondo*, Kohei Omatsu*, Kazuyoshi Kato*, Nobuhiro Takeshima*

* Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital of JFCR

** Department of Clinical Genetic Oncology, Cancer Institute Hospital of JFCR

The objectives of this study was to evaluate the clinical characteristics of BRCA mutation carriers with carcinoma of the ovary / fallopian tube. Median age at genetic diagnosis was 52y.o. Dignosis of BRCA mutation was made before ovarian cancer surgery in two patients, including one patient who presented with stage IIIc ovarian cancer in periodic screening. In other eight patients, genetic test was performed after the ovarian cancer surgery, including four patients with family histories suggestive of hereditary breast and ovarian cancer. The most common histologic type was serous adenocarcinoma of the ovary / fallopian tube, although in this series two relatively rare cases with mucinous borderline tumor of the ovary with BRCA2 mutations was reported. Primary debulking surgery was performed in nine patietns and optimal resection was achieved in seven patients. Five patients recurred, and were given salvage surgery and / or chemotherapy and at present all the patients survived, suggesting a relatively good prognosis in BRCA mutation carriers with carcinoma of the ovarian / fallopian tube.

Key words : BRCA1/2 mutation, ovarian cancer, HBOC, prognosis, serous adenocarcinoma
(*J Fam Tumor* 2015 ; 15 : 53-57)

がんの遺伝医療と遺伝カウンセリング

Genetic medicine and genetic counseling for hereditary cancers



新井正美

Masami ARAI

がん研有明病院遺伝子診療部

◎遺伝性腫瘍に関する医療者の関心が高まり、遺伝性腫瘍の診療体制はここ数年各医療機関で整備されつつある。遺伝性腫瘍の診断が手術術式やその後のマネジメントに重要な情報となり、さらに抗癌剤のコンパニオン診断に用いられる可能性もある。本稿では遺伝性乳癌卵巣癌を中心に遺伝性腫瘍の診断にかかわるコンパニオン診断について、最近の知見を述べる。遺伝性乳癌卵巣癌は、*BRCA1/2*の生殖細胞系列の病的変異による乳癌卵巣癌の易罹急性腫瘍症候群である。大規模な国際登録事業により*BRCA1/2*遺伝子変異の genotype-phenotype の相関の報告がみられ、わが国でもようやく登録事業がはじまろうとしている。乳癌診療ガイドラインが改訂となり、今回から HBOC は推奨グレードで記載されることになった。リスク低減卵巣卵管切除術 (RRSO；推奨グレード B) や乳癌発症と反対側のリスク低減乳房切除術 (CRRM；推奨グレード C1) は癌の発症リスクを減少させるだけでなく、生命予後を改善することは複数の報告で示されている。また、欧米では HBOC に発症した再発卵巣癌に対して PARP 阻害剤が承認された。ヨーロッパでは腫瘍自体に *BRCA* 変異を有している場合も承認されており、体細胞先行の *BRCA1/2* 遺伝子検査の流れも提唱されている。抗 PD-1 抗体薬の治療効果と MSI 陽性腫瘍の関連も指摘されている。このように癌にかかわる医療者すべてが癌の遺伝医療について基本的な知識が必要とされる時代となった。



遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC)、リスク低減手術、コンパニオン診断 (CD_x)、PARP 阻害剤、BRCAness

癌の一部は、明らかな遺伝的素因をもとに発症する遺伝性腫瘍症候群であることは古くから知られていた。しかし以前は、遺伝性の癌でも散发性の癌でも個々の癌の診断、治療に大きな違いはなかった。多忙な日常診療のなかで患者背景まで情報を収集して癌医療を実践する意義に乏しかったこと、また、癌の遺伝医療が保険診療の枠組みに入っておらず、これまでは日常の癌診療のなかで遺伝性腫瘍を意識する機会は少なかった。

最近、癌の病態が遺伝子レベルで説明されるようになってきた。一方、遺伝は生殖細胞系列の遺伝子の variation によって説明されるので、癌と遺伝は遺伝子という共通の言語を用いて接点広がっている。癌の遺伝に関する認識はここ数年一般の社会にも広がってきている。

アメリカにおける遺伝カウンセラーの業務の内

訳をみても、最近では専門分野として癌をあげる割合は漸増している。現在は出生前診断と癌の領域が遺伝カウンセリングの主要な業務になっていることがわかる (図 1)。さらに、新型出生前診断 (non-invasive prenatal genetic testing: NIPT) の出現や、遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) が身近な話題となってさらにその傾向は加速したように思われる。これまで遺伝性腫瘍は頻度が低いまれな病態であると思われていたが、HBOC は乳癌の 5~10% を占め、日常の癌診療で念頭におくべき病態である。また、Lynch 症候群 (遺伝性大腸癌・子宮内膜癌) も大腸癌の 2~3% に相当し、術後のマネジメントにも配慮が必要である。さらに、遺伝性腫瘍そのものに対する臨床的な意義が認識されるようになった他に、遺伝性腫瘍のスクリーニング検査や

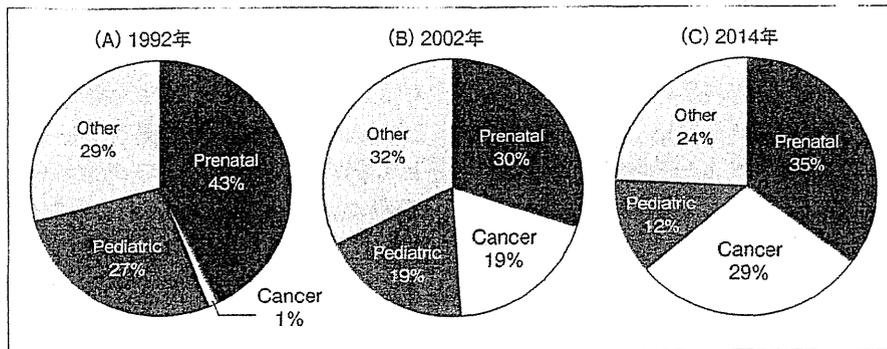


図 1 アメリカにおける遺伝カウンセラーのおもな業務の領域
A: n=50, B: n=160, C: n=3,605. (<http://nsgc.org/d/d03189> を参照)

遺伝子診断が抗癌剤の効果を予測するコンパニオン診断(CD_x)にも使用されるようになる可能性があり、癌の診療において、医療者が遺伝性腫瘍にかかわる機会は著しく増加するものと思われる。

本稿では、癌の遺伝医療の実例として HBOC を例に、また遺伝性腫瘍の診断にかかわる CD_x¹² について最近の知見を中心に述べる。

遺伝子医療体制

現在ではすべての大学病院に遺伝子診療部が設置されている。全国遺伝子医療部門連絡会議には 108 施設(2014 年 11 月)が登録されている¹⁾。これまでわが国では、BRCA 遺伝学的検査の特許を有する Myriad 社と独占契約を結んだ FALCO 社が受託している。FALCO 社の BRCA 遺伝学的検査は全国約 190 施設で実施可能で、2014 年の 1 年間で 1,000 件を超えている。最近では 1 週間で結果が出る迅速検査(クイック)が全体の 3~4 割を占めるといふ(私信)。HBOC の遺伝子診断は、臨床遺伝専門医が幅広い遺伝子医療領域のひとつとして遺伝カウンセリングを実施している施設や、乳腺科や婦人科の担当医が subspeciality として対応している施設などさまざまであるが、全体としてすこしずつ整備されていると思われる。2014 年末時点で臨床遺伝専門医は 1,263 名いるが、癌の領域で臨床遺伝専門医資格を有する医師はまだ少ない。同様に、認定遺伝カウンセラーは 161 名いるが、今後は急速にニーズが拡大することが予想される。今後、国家資格に認定するなど安定した雇用環境を整備する必要がある。

サイト メモ

遺伝性乳癌卵巣癌に関連ある セミナー

遺伝性乳癌卵巣癌の基本的な知識を得たり、外来で患者に説明することを想定したロールプレイなど、実践的な内容のセミナーに参加することはたいへん有用である。また、他の医療施設の同志とも交流の機会をもつことができる。

詳細は各学会のウェブサイトを参照。

1. 教育セミナー(日本 HBOC コンソーシアム)
HBOC 診療を行っている、あるいは行う予定の医師を対象に、乳癌や遺伝学の基本から学ぶことができる。小グループに分かれての実習あり。年 2 回 2 日間開催。
2. 家族性腫瘍セミナー(日本家族性腫瘍学会)
遺伝性腫瘍の診療にかかわる医療者を対象にしている。昨年度より年 2 回開催となっている(夏休みと 3 月)。3 日間開催され、毎回中心テーマ(疾患)を決めて基本から実践について学ぶ(2015 年 8 月は遺伝性大腸癌)。
3. 遺伝医学セミナー(日本人類遺伝学会)
臨床遺伝全般を本格的に学びたい医療者向けのセミナー。3 年間で臨床遺伝専門医のカリキュラムを一通り学べる。小児科や産婦人科の参加者が多い。年 1 回 9 月はじめに 2 日半開催される。
4. 遺伝カウンセリング研修会
(日本遺伝カウンセリング学会)
家族性腫瘍の領域を含む遺伝医療全般にわたり講義およびグループワークを行う。年 1 回 3 日間。このほかにさらに疾患テーマを絞り込んだアドバンスセミナーもある(2 日間)。

遺伝性腫瘍をはじめとする遺伝性疾患を扱う医療者のために、関連学会がセミナーを開催している(「サイドメモ」参照)。遺伝学の基本から最新の知識までを学ぶことができ、また、実際の遺伝診療をロールプレイで体験することができ、有用である。著者らの施設のような癌の専門病院では、遺伝性疾患として対応する必要のある疾患は限られており、スタッフも oncology に対する基本的な認識を共有しており、診療科間で連携しやすい点は遺伝医療を行ううえでの利点といえる。

また、HBOC におけるリスク低減卵巣卵管切除術(risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)や、リスク低減乳房切除術(risk reducing mastectomy: RRM)は、現時点では各医療機関の倫理審査委員会承認のうえ、実施する必要があるが、正確な実施件数などは把握できていない。今後、登録事業などが進んで実態の解明が待たれる。

BRCAおよびその他の原因遺伝子

かつて遺伝外来は先天奇形や小児の遺伝性疾患を扱うことが多かった。それは表現型が臨床所見で明確な疾患のみが対象になっていたためである。1990年前半より遺伝性腫瘍の原因遺伝子が同定されるようになり、表現型だけではひとつの疾患単位としては認識できないような HBOC や Lynch 症候群などの、遺伝子診断によってはじめて診断される病態まで遺伝診療の対象となってきた。

HBOC は、BRCA1 および BRCA2 を原因遺伝子とする乳癌や卵巣癌などの易罹患性腫瘍症候群である。BRCA1 変異陽性者は BRCA2 変異陽性者と比較して乳癌や卵巣癌のリスクが高い、あるいは前立腺癌や男性乳癌のリスクは BRCA2 変異保有者のほうが高い、などの臨床的な特徴は知られていたが、BRCA1 や BRCA2 の変異部位と癌のリスクとの関連はこれまであまり指摘されていなかった。しかし最近、CIMBA (The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2) の大規模 BRCA1/2 変異登録事業において、BRCA1 遺伝子内でも卵巣癌が発症しやすい遺伝子変異部位が exon 11 のなかに見出されている(ovarian cancer cluster region: OCCR)²¹。さらに、BRCA 変異陽性者の乳癌のリスクの modifier 遺伝子も複

数報告されている²²。

これらのデータが日本人でも検証されれば、さらにより正確な情報をもって治療方針の決定の際に decision making が可能となる。わが国でも、日本 HBOC コンソーシアムの登録事業が2014年12月のコンソーシアム内の倫理委員会の承認を得て、今年度は登録委員の施設で試験登録を実施する(次年度より一般医療機関も参加予定)。

現在、遺伝性乳癌など次世代癌研究シーズの家族性乳癌の原因探索などで、さらに原因遺伝子が明らかになり、対象が広がることが予想される。

BRCA1/2 以外の遺伝性乳癌の原因遺伝子として、すでに複数の遺伝子が同定されている。そのひとつとして PALB2 が知られている。PALB2 の変異頻度は家族性乳癌患者の2.4%を占め、70歳までの乳癌の罹患リスクは35%とされる²³。また、PALB2 変異陽性乳癌患者の10年生存率は48%で、変異のない患者の74.7%と比較して有意に低く、これは BRCA1 変異保有者の乳癌よりも低い生存率であった²⁴。

乳癌診療ガイドラインにおける HBOC

乳癌診療ガイドラインが2年ぶりに改訂となり、2015年度版が上梓された。今回の改訂では、HBOC に関する CQ の回答はエビデンスグレードから推奨グレードで記載することになった。HBOC の診療が実際の日常臨床の一部となりつつあり、具体的な診療を念頭において記載している。

HBOC に関する CQ は5つあり、項目は前回と変わっていない。このなかで、乳房 MRI スクリーニングと RRSO の実施は B (推奨)、その他の項目は C1 (実施を考慮してもよい) という評価になった⁶。

RRSO について、卵巣癌および卵管癌の incidence が低下することは明らかである⁷。腹膜癌の発症が RRSO 術後20年で4%程度残るとされる。さらに、RRSO による生命予後の改善に関してもメタ解析で示されている²⁵。したがって、クライアントの社会的な背景を考慮し、遺伝カウンセリングのなかで適切な情報を提供したうえで本人の意思で実施を希望すれば、RRSO の実施を検討する。その際、各医療機関での倫理審査委員会の意見に基づいて実施する必要がある。また、

RRSOは保険適用外で自費診療となる。当院では実費請求となっており、100~110万円程度を要している。RRSOについてはやはり今年改訂になった卵巣癌診療ガイドラインでも推奨グレードはBとなっている⁹⁾。同ガイドラインでは、遺伝カウンセリング体制ならびに病理医の協力体制が整っている施設であること、倫理委員会による審査を受けていること、日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医が臨床遺伝専門医と連携することが記載されている。今回の改訂で追記された点は、RRSOによる乳癌発症リスクの低下が、これまでメタ解析で示されていたほど明らかではないとする報告がみられることである。オランダのコホート研究では822名のBRCA変異陽性者を対象として平均3.2年フォローアップしたところ、乳癌の発症について、RRSOを実施した群のハザード比は1.09と有意な差を認めていない¹⁰⁾。この研究では、可及的にバイアスを回避するために、遺伝学的検査を受ける前に癌に罹患していない人を対象として、さらにRRSOを受ける前の期間を非手術群に算定している。HBOCのマネジメントに関しては倫理的な見地からランダム化した臨床試験は実施できないため、与えられた制約のなかでの検討となり、評価、解釈が難しい。一方では、BRCA1に変異がある女性は乳癌術後卵巣摘出により20年生存率で、乳癌死が56%少なかったとする報告もある〔ハザード比で0.38(0.19-0.77)]¹¹⁾。またこの論文では、エストロゲン受容体陰性の乳癌でとくにハザード比の低下を認めた〔0.07(0.01-0.05)〕。RRSO後の乳癌への影響は検討の余地があると考えられる。

RRMについては、未発症者に対する両側乳房切除(bilateral risk-reducing mastectomy: BRRM)、および既発症者の対側のリスク低減乳房切除(contralateral risk-reducing mastectomy: CRRM)ともに、乳癌のincidenceが低下することは明らかである。一方、前回改定時にはRRMによる生命予後の改善を示す明らかなデータがなかった。しかし、昨年よりCRRMが生命予後を改善するという複数の報告がみられている。オランダの前向きコホート研究では、平均観察期間11.4年で1,000人年当りCRRMでは9.6人、

対照群では21.6人の死亡があり、死亡率はCRRM群で有意に低いことが示されている〔HR:0.49(0.29-0.82)]¹²⁾。一方、BRRMについては生存率の改善効果は十分なデータがない。

BRCA1/2変異保有者に対するタモキシフェンの予防効果は、現時点ではC1(考慮してもよい)となっている。他のHBOCの臨床研究と同様に、症例数が多くないこと、RCTのようなバイアスを減少させる前向き臨床試験が組みにくいことなども原因と考えられるが、いずれの報告をみてもタモキシフェン使用により乳癌発症の減少傾向は認められるが、報告によってBRCA1あるいはBRCA2変異保有者の減少効果の結果が一致していない。ちなみに、化学予防に関してアメリカ予防医学専門委員会(USPSTF)では、乳癌リスクの高い35歳以上の女性については推奨グレードB、乳癌のリスクが高くない女性については推奨グレードDとしている¹³⁾。一方、わが国の一般集団に対しては、乳癌発症リスクの適切な評価法が確立していないことから、本ガイドラインではC2(基本的に勧められない)となっている。

遺伝学的検査の意義の拡大と コンパニオン診断

1. PARP阻害剤

生殖細胞系列の遺伝子診断は、遺伝学的検査とも称され、本来は遺伝性腫瘍の確定診断のために実施する。それはその後のマネジメントの方針を決めたり、血縁者で未発症の変異保有者に適切な医療を提供することが目的である。一方で、個別化医療のバイオマーカーとして抗癌剤の適応を決めるために遺伝学的検査が用いられる可能性がでてきた。Poly(ADP-ribose)polymerase(PARP)は、DNAの一本鎖DNA切断の修復にかかわるが、この阻害剤はDNA二本鎖切断の相同組換え修復の機能不全を利用した分子標的治療薬である。

2014年12月に、欧米であいついで再発卵巣癌に対してPARP阻害剤の使用が承認された。ヨーロッパでは、白金製剤ベースの化学療法が奏効した生殖細胞系列または体細胞に病的、または病的であることが強く疑われるBRCA遺伝子変異を認める再発高異型度漿液性の卵巣癌、卵管癌、原

発性腹膜癌に対する維持療法として Olaparib (海外での製品名: Lynparza™) を認可した。一方、アメリカではアメリカ食品医薬局 (FDA) が、三次治療以上の抗癌剤の治療歴があり、生殖細胞系列に病的あるいは病的であることが強く疑われる BRCA 遺伝子変異を認める進行卵巣癌患者を対象として、Olaparib を認可した。したがって、アメリカでは HBOC を対象として PARP 阻害剤が使用されることになった。わが国でも PARP 阻害剤の使用が承認される可能性があり、その場合には抗癌剤の使用に遺伝学的検査がコンパニオン診断薬として使用される可能性がある。

さらに HBOC に発症した卵巣癌だけではなく、散発性の卵巣癌であっても、腫瘍の相同組換え機構が不全状態であれば、PARP 阻害剤の効果が期待できる可能性がある。BRCA の機能不全の状態を BRCAness と称するが¹⁴⁾、これは、BRCA1/2 の生殖細胞系列変異、体細胞変異のほかにも BRCA1 のプロモーター領域のメチル化など原因は多岐にわたると考えられる¹⁵⁾ (表 1)。

BRCAness は、できれば免疫組織化学のような簡便な方法で蛋白発現の低下や消失を直接に観察できれば理想的ではあるが、分子量の大きな蛋白でもあり、その評価は現時点では難しいようである。BRCAness の乳癌では、アレイ CGH による

染色体領域の特徴的な loss と gain を MLPA で検出する方法も開発されている¹⁶⁾。

ヨーロッパでは、体細胞変異先行のスキームも提唱されている。Pennington の卵巣癌における相同組換え関連の遺伝子変異を調べたデータをもとに考えると、卵巣癌患者のうち、生殖細胞系列、卵巣腫瘍組織に BRCA1/2 変異を認める頻度はそれぞれ 18%、7%であった¹⁷⁾。従来の遺伝カウンセリングではまず BRCA1/2 の生殖細胞系列における遺伝学的検査を行う。その場合、PARP 阻害剤の適用を決めるためにさらに診療科から 82% の症例の体細胞検査をオーダーしなくてはならない。一方、体細胞からまず解析した場合には 25% が拾いあげられるので、遺伝カウンセリングにはその患者を対象に行えばよいことになる (図 2)。

表 1 卵巣癌における“BRCAness”に関連した遺伝子の変化¹⁵⁾

遺伝子変異	卵巣癌の頻度 (%)
BRCA1/2 生殖細胞系列変異	10-15
BRCA1/2 体細胞変異	5-10
BRCA1 プロモーターメチル化	5-30
EMSY 増幅	20
Fanconi 貧血複合体の欠損	21
PTEN 欠失/変異	7
RAD51 メチル化	3
ATM/ATR 変異	2

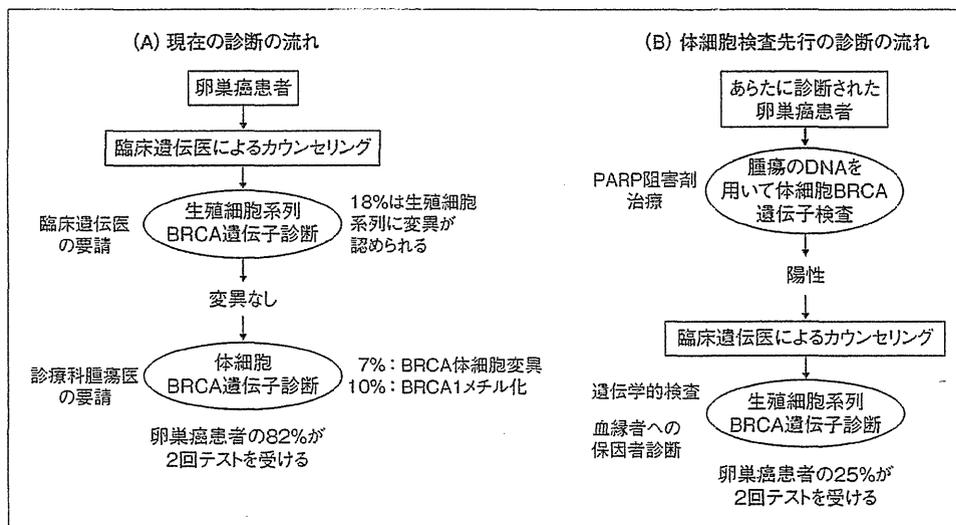


図 2 遺伝子検査の流れ

ヨーロッパでは、卵巣腫瘍 (体細胞) の BRCA1/2 変異陽性例も PARP 阻害剤の適応となるため、B のような体細胞検査先行のスキームも提案されている。

ただ、腫瘍の体細胞変異を調べるにあたり、腫瘍の heterogeneity や化学療法によって復帰突然変異が生じている場合があるなどを考慮する必要がある¹⁸⁾。さらに、BRCA の発現消失にかかわる機序は複数あるため(表 1)、BRCAness を診断するために腫瘍部の BRCA1/2 の体細胞変異を調べるだけでは不十分であり、BRCAness の体細胞診断は今後の課題である。

2. PD-1抗体とMSI陽性腫瘍

新しい免疫治療薬として期待されている PD-1 抗体薬の治療は、マイクロサテライト不安定性検査(microsatellite instability: MSI)陽性の腫瘍には有効であることが示された¹⁹⁾。MSI 検査は本来、Lynch 症候群のスクリーニング検査として行われ、家族性腫瘍関連の遺伝子検査で唯一保険収載されている検査である(2,100 点)。Lynch 症候群の大腸癌ではしばしば、腫瘍周囲にリンパ球の浸潤像が観察される。遺伝子変異由来の抗原(neoantigen)が MSI 陽性腫瘍では MSI 陰性腫瘍と比較して 20 倍以上高いという¹⁹⁾。MSI 陽性腫瘍は Lynch 症候群だけではなく MLH1 のプロモーター領域の不活化により散発性の大腸癌の 10%程度にもみられる。また、この報告では大腸癌以外の他臓器の癌でも効果が認められている。子宮内膜癌や胃癌では、大腸癌よりも症例全体に占める MSI 陽性腫瘍の割合は高いので、今後の検討の結果が期待される。

おわりに

癌の遺伝にかかわる認識や診療体制は着実に浸透しているように思われる。しかし、それを上まわるスピードで薬剤使用のコンパニオン診断としての遺伝学的検査の必要が生じてくる可能性がある。注意すべきは、たとえば卵巣癌における PARP 阻害剤の使用のための BRCA1/2 遺伝学的検査は、抗癌剤の適用を調べる検査ではあるが、これがそのまま本人の遺伝性乳癌卵巣癌の確定診断にもなっており、検査結果の影響にも配慮する

必要がある。

遺伝カウンセリングのニーズの増加に対応するために、海外では電話による遺伝カウンセリングも実施されており、対面式の従来の遺伝カウンセリングと比較して利便性やコミュニケーションのしやすさ、コスト削減などの点で満足度は高いようである²⁰⁾。わが国においてもどのような遺伝医療の提供が可能か、今後検証の必要がある。

以上のように、今後すべての癌の医療者が遺伝性腫瘍に関する基本的な知識や遺伝カウンセリングの基本的な技術が必要とされる時代になったといえる。

文献/URL

- 1) 全国遺伝子医療部門連絡会議. <http://www.idenn-shiiryoubumon.org/>
- 2) Rebbeck, T. R. et al.: *JAMA*. **313**(13):1347-1361. 2015.
- 3) Milne, R. L. and Antoniou, A. C.: *Ann. Oncol.* 2011. doi: 10.1093/annonc/mdq660.
- 4) Antoniou, A. C. et al.: *N. Engl. J. Med.* **371**(6): 497-506. 2014.
- 5) Cybulski, C. et al.: *Lancet Oncol.* **16**(6): 638-644. 2015.
- 6) 日本乳癌学会編: 乳癌診療ガイドライン(2)疫学・診断編 2015 年版. 金原出版, 2015, pp.103-120.
- 7) Rebbeck, T. R. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.* **101**(2): 80-87. 2009.
- 8) Marchetti, C. et al.: *BMC Womens Health*. **14**: 150. 2014. doi [F1]: 10.1186/s12905-014-0150-5.
- 9) 日本婦人科腫瘍学会編: 卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版. 金原出版, 2015, pp.68-69.
- 10) Heemskerk-Gerritsen, B. A. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.* **107**(5). pii: djv033. doi: 10.1093/jnci/djv033. 2015.
- 11) Metcalfe, K. et al.: *JAMA Oncol.* **1**(3): 306-313. 2015.
- 12) Heemskerk-Gerritsen, B. A. et al.: *Int. J. Cancer*. **136**(3): 668-677. 2015.
- 13) Moyer, V. A. et al.: *Ann. Intern. Med.* **159**: 698-708. 2013.
- 14) Turner, N. et al.: *Nat. Rev. Cancer*. **4**(10): 814-819. 2004.
- 15) Muggia, F. and Safra, T.: *Anticancer Res.* **34**(2): 551-556. 2014.
- 16) Lips, E. H. et al.: *Breast Cancer Res.* **13**(5): R107. 2011.
- 17) Pennington, K. P. et al.: *Clin. Cancer Res.* **20**(3): 764-775. 2014.
- 18) Norquist, B. et al.: *J. Clin. Oncol.* **29**(22): 3008-3015. 2011.
- 19) Le, D. T. et al.: *N. Engl. J. Med.* **372**(26): 2509-2520. 2015.
- 20) Schwartz, M. D. et al.: *J. Clin. Oncol.* **32**(7): 618-626. 2014.

症 例

術後サーベイランスで乳房超音波が有用であった遺伝性乳癌の1例

がん研有明病院乳腺センター外科¹⁾, 同 画像診断部²⁾, 同 遺伝子診療部³⁾
叶 典子¹⁾ 五味直哉²⁾ 新井正美³⁾ 岩瀬拓士¹⁾

症例は33歳, 女性. 母, 母の姉2人 (*BRCA1*変異有り), 従姉の乳癌家族歴があり, 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) が疑われた. 左乳癌の診断で乳房切除術, センチネルリンパ節生検を施行した. 遺伝学的検査で *BRCA1* に変異を認めた.

術後半年後の超音波検査 (US), 1年後のマンモグラフィ (MMG) では所見がなかったが, 一年半後のUSで右乳腺に第二癌を認めた. 乳房切除術, センチネルリンパ節生検を施行した. 術後無治療で2年半無再発である.

本症例はMMGで明らかな所見を認めず, USとMRIで病変を指摘できた. 当院でのHBOC術後サーベイランスはUSを半年毎に行っている.

欧米のガイドラインでは術後サーベイランスでMMGやMRIが推奨されているが, 頻回に実施可能で, 被曝や造影剤の危険性がないUSも第二癌の発生率が高いHBOCのサーベイランスに有用であると考えられた.

索引用語: 乳癌, HBOC, サーベイランス

緒 言

乳癌の中で遺伝性の乳癌は5~10%程度²⁾といわれており, 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) が注目されている. HBOCは乳癌や卵巣癌などの家族歴, 若年発症, triple negative乳癌であることなどNCCNのガイドライン¹⁾で評価項目が示されている. 今回, われわれは術後1年半後に発見されたHBOCの対側乳癌の1例を経験した. 温存乳房内癌や対側癌のリスクが高いHBOCの術後のサーベイランスについて報告する.

症 例

患者: 33歳, 女性.

主訴: 授乳中, 左乳房外側上方に腫瘤を自覚した.

家族歴: 母: 37歳・39歳 異時両側乳癌. 母の姉 (三女): 50歳以降 乳癌 *BRCA1*変異有り. 母の姉 (四女): 50代 乳癌 *BRCA1*変異有り, 60歳 リスク低減卵巣卵管切除術 (RRSO) 施行. 母の姉 (四女) の長女: 35歳 乳癌 (Fig. 1).

既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 32歳で第二子を出産した3ヵ月後に左乳房外側上方に腫瘤を自覚した. 前医で穿刺吸引細胞診を施行され悪性の疑いとなり, 当科紹介となった. 当科初診時, 左乳房C領域に39×33mm大の腫瘤を認めた. マンモグラフィ (MMG) では, 高濃度乳腺内にCCで外側に局所的非対称性陰影 (FAD) を指摘できるのみだった (Fig. 2a). 乳房超音波検査 (US) では, 左乳房C領域とA領域にそれぞれ39×33mm大と22×17mm大の境界明瞭粗ざうで内部不均質な分葉形の低エコー腫瘤を認めた (Fig. 2b). 造影MRIでは, 授乳期乳腺を背景にC領域とA領域にrim enhancementを伴う不整形腫瘤を認めた (Fig. 2c). T2N0M0 Stage II Aの左乳癌の診断で左乳房切除術+センチネルリンパ節生検を施行した. 充実腺管癌>硬癌で一部にmatrix-producing carcinoma patternを認めた. エストロゲンレセプター (ER): 陰性. プロゲステロンレセプター (PgR): 陰性. HER2: 陰性 (score 1+) のtriple negativeであった. 術後補助化学療法でアドリアマイシン+シクロホスファミド+フルオロウラシル (CAF) を6コース行った. HBOCが強く疑われたため, 遺伝子診療部を受診し遺伝学的検査を受け, *BRCA1*の変異を認めた.

術後半年の定期検査で視触診とUSを行ったが, 異

2015年8月27日受付 2015年10月19日採用

〈所属施設住所〉

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

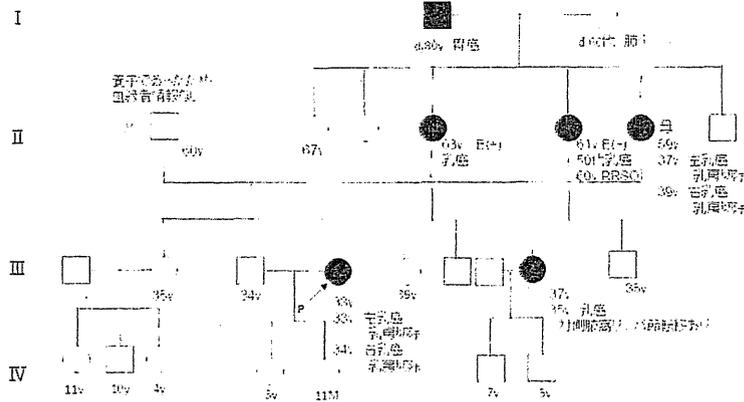


Fig. 1 家系図：□ 非罹患男女，● がん罹患男女，p→発端者，死亡，E(+): 遺伝学的検査にて変異陽性，RRSO: risk reducing salpingo-oophorectomy (リスク低減卵巣卵管切除術)。

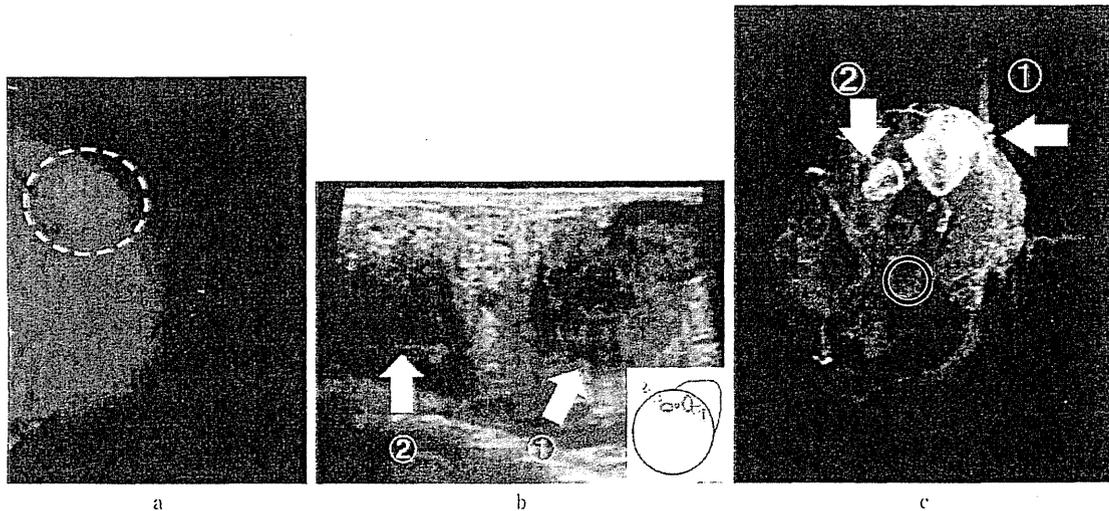


Fig. 2 左乳癌のMMG (a) とUS (b) と造影MRI T1強調画像MIP (c)

- a) 高濃度乳腺内にCCのみで外側にFADを認める。
- b) 境界明瞭粗さうな分葉形の低エコー腫瘍を2箇所認める。
- c) Rim enhancementを呈する腫瘍を2箇所認める。 : nippleの位置。

常所見を認めなかった。術後1年の定期検診では視触診とMMGを行ったが、異常所見を認めなかった。術後1年半の定期検診のUSで右乳房CA領域に11×12mm大の腫瘍を指摘され (Fig. 3b)。検査後の触診でも同部位に腫瘍を触知した。その後撮影されたMMGでは病変を指摘できなかった (Fig. 3a)。MRIでは右乳房CA領域に11×10mm大のrim enhancementを伴う腫瘍を認めた (Fig. 4b)。左乳癌術前の

MRIを見直してみると、axial画像で今回と同じ部位にrim enhancementを伴う小腫瘍を認めた (Fig. 4a)。しかし、造影後期相の撮影であったことや授乳期乳腺で背景の乳腺にも同様の所見を認めていたことから有意な所見として捉えられていなかった。

31歳で異時両側右乳癌T1cN0M0 Stage Iの診断となり、右乳房切除術+センチネルリンパ節生検を行った。浸潤径1.2×0.8cm大の硬癌>充実腺管癌でER:

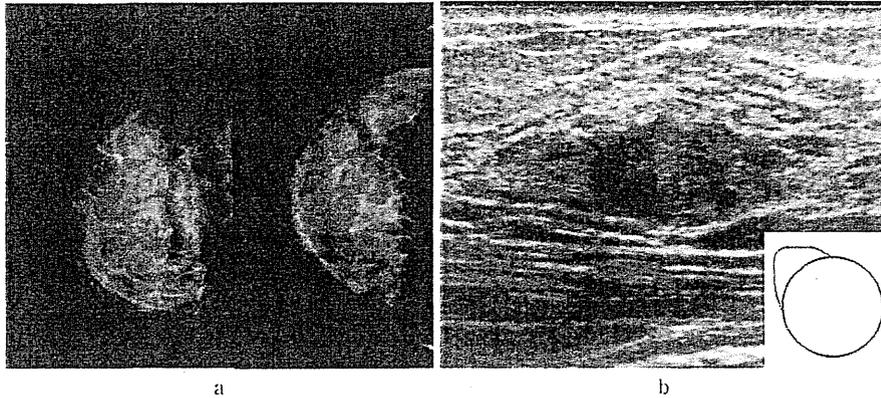


Fig. 3 右乳癌（第二癌）のMMG (a) とUS (b)

- a) 病変は指摘できない。
b) 境界明瞭粗ざうな分葉状の低エコー腫瘍を認める。

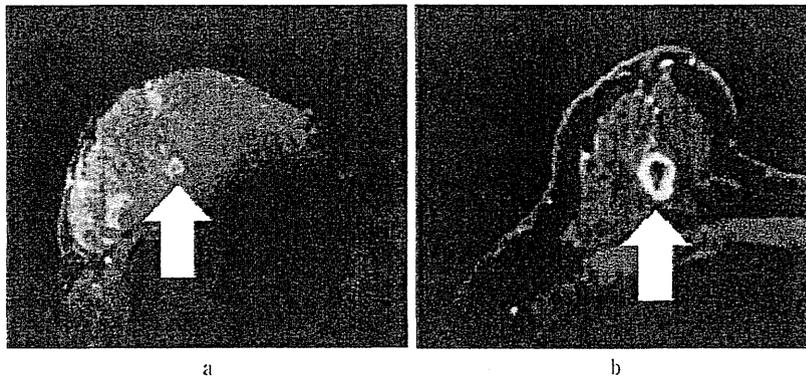


Fig. 1 初回の乳腺造影MRI (a) と第二癌の乳腺造影MRI (b) の比較

- a) 後期相で撮像したaxial画像で第二癌と同部位にrim enhancementを呈する小腫瘍を認める。背景乳腺も造影されている。
b) 造影早期からrim enhancementを呈する腫瘍をCA領域に認める。

陰性、PgR：陰性、HER2：陰性 (score 0) の triple negativeであった。

術後補助化学療法は希望されず、無治療で経過観察し、第二癌術後2年6カ月で無再発である。

考 察

本症例のMMGではtriple negative乳癌の限局性腫瘍が若年者の高濃度乳腺・授乳期乳腺に紛れて第一癌の病変をはっきり指摘できず、USで第二癌を発見した時もMMGでは病変を描出できなかった。HBOCに多いtriple negativeは18%が初回MMGで捉えられないと言われている³⁾。症例によってはMMGでのサーベイランスによる第二癌の発見が困難である。

MRIではretrospectiveに位置や大きさ等を検討すると、第一癌発見時から対側右乳房の病変は描出されていた。しかし、当時は授乳期でしかも造影後期の撮影でもあったため、両側乳腺の様々な部位が造影され、他の部位の背景の乳腺の染まりと区別ができず病変を指摘できなかった。両側乳房を超早期相～早期相で撮影していれば、初回から右乳癌を指摘できていた可能性がある。多発乳癌や対側乳癌の可能性がある場合、両側乳房を造影早期相から撮影し評価すべきであったと思われる。また、本症例のように同側や対側の乳癌のリスクが高い症例では、一般的に背景乳腺の染まりと評価しているような所見も病変の可能性を考え、慎

重に評価した方がよいと考えられる。当院では、スクリーニングUSで指摘されていない病変をMRIで指摘され、悪性が疑われる場合や切除範囲が変わるような場合にはsecond look USを積極的にを行い、必要があれば生検を追加し診断をつけるようにしている。本症例のような高リスク症例では特にsecond look USが有用かもしれない。

また、MRIは家族歴のある高リスクの乳癌患者ではMMGやUSと比べて特異度が91%と高い³⁾と言われており、有用であるが造影剤投与の危険性や医療費の問題から頻りに検査することは難しい。

USでは初回スクリーニングでは対側の病変を指摘できなかったが、術後に第二癌の発見契機となり有用であった。ただし、術後サーベイランスの検査をより高頻度を実施していれば、より早期に第二癌を発見できた可能性が考えられた。当院では、HBOCの術後サーベイランスのUSは半年毎に行い、MRIを1年毎に適宜追加していたが、術後1年でUSが行われておらず、術後1年半での第二癌発見となった点が反省点であった。

Triple negativeの限局性腫瘍はUSの感度が高い(92-100%)¹⁾ため、USのサーベイランスが有用である可能性が考えられた。

本症例では、USはMMGより有用でMRIと同程度の病変評価ができた。しかし、NCCNのガイドライン¹⁾やUp To Date⁵⁾ではHBOCのサーベイランスにMMGやMRIは推奨されているがUSは挙げられていない。USはMMGの補助として扱われている。欧米ではアジア人に比べて乳房の体積が大きく、USスクリーニングに適さないと考えられる。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン²⁾でもUSは明記されていない。HBOCに多い若年ではMMGやMRIが被曝による発癌の可能性や造影剤投与の問題で頻りに検査を実施しにくいことに比べ、USは簡便で安全に繰り返し行うことができる点で優れている。

BRCA1/2 遺伝子の変異保有者は非変異保有者に比べて有意に対側乳癌を発症する可能性が高い(23.7%対6.8%)⁶⁾と言われており、USをHBOC術後サーベイランスに組み込むことで乳癌術後早期に第二癌を発見できる可能性が考えられた。

結 語

今回、われわれはHBOCで術後1年半に対側乳癌

を発症した症例を経験した。術後のサーベイランスのモダリティでUSのみが第二癌を発見できた。ガイドラインなどではUSの有用性は述べられていないが、USでの術後サーベイランスにより早期に第二癌を発見できる可能性が考えられた。

なお、本論文の要旨は第11回日本乳癌学会関東地方会(2014年、大宮)において発表した。

謝 辞

今回の稿を終えるに至り、御多忙の身ながら御指導・御協力いただきましたがん研有明病院遺伝診療部遺伝カウンセラーの喜多瑞穂さんに深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer v. 2.2007. (Accessed May 1, 2015, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PD/breast.pdf)
- 2) 日本乳癌学会/編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編. 2013年版. 金原出版, 東京, 2013, p85-94
- 3) Dogan BE, Turnbull LW: Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 6): vi23-vi29
- 4) Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al: Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8469-8476
- 5) UpToDate. Management of hereditary breast and ovarian cancer syndrome patients with BRCA mutations. (Accessed June 30, 2015, at http://www.uptodate.com/contents/management-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome-patients-with-brca-mutations?source=search_result&search=HBOC&selectedTitle=1%7E4)
- 6) Valachis A, Nearchou AD, Lind P: Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 443-455

THE EFFECTIVENESS OF ULTRASONOGRAPHY IN POSTOPERATIVE SURVEILLANCE OF
HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER—A CASE REPORT—Fumiko KANO¹⁾, Naoya GOMI²⁾, Masami ARAI³⁾ and Takuji IWASE¹⁾Department of Breast Oncology, Division of Breast Surgical Oncology¹⁾, Department of Diagnostic Imaging Center²⁾,Department of Clinical Genetic Oncology³⁾, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

The patient was a 33-year-old lactating woman with left-sided breast cancer. Because of a strong family history of breast cancer, she was suspected to have hereditary breast and ovarian cancer (HBOC). After being diagnosed with triple-negative left-sided breast cancer, she underwent mastectomy and sentinel lymph node biopsy. Genetic testing following adjuvant chemotherapy confirmed the *BRCA1* mutation.

Although postoperative ultrasonography (USG) at six months and mammography (MMG) at one year revealed no abnormal findings, USG at 18 months showed a second cancer in the right breast. The patient underwent mastectomy and sentinel lymph node biopsy. She has remained recurrence-free for 30 months without treatment, to date, since the second surgery.

The lesions could not be detected on MMG, but were visible on USG and MRI. In our hospital, postoperative surveillance for HBOC is performed every six months with USG.

In Western countries, MMG and MRI have been recommended in postoperative surveillance guidelines. However, USG, which can be performed frequently, is not associated with a considerable risk of radiation exposure and does not involve contrast agent use. Thus, USG is also considered to be useful for surveillance of HBOC, which is associated with a high incidence of second cancers.

Key words : breast cancer, HBOC, surveillance