

LFS サーベイランスのための エビデンス・レポート

2019 年度版

2020 年 3 月 31 日

平成 29～令和元年度(2017-2019)厚生労働科学研究費補助金
「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究」班
文献レビュー委員会

目 次

要旨	1
I. 背景と目的	3
II. システマティックレビューの方法	
1. 対象	5
2. Analytic Framework(AF)の設定	5
3. 評価論文の抽出	5
4. 採用基準	7
5. エビデンスの統合	8
6. 結果のまとめ	11
III. 検索結果	12
IV. Analytic Framework とクリニカル・クエスチョン: 結果	
1. CQ1.	13
2. CQ2.	24
3. CQ3.	39
4. CQ4.	43
5. CQ5.	55
6. CQ6.	65
V. サーベイランスの費用効果分析	
1. 目的	66
2. 方法	66
3. 検索結果	66
4. 結果	67
VI. 証拠のまとめ	70
VII. 考察	
1. 診断基準の精度(CQ2)	73
2. 発症予測(CQ2)	74
3. サーベイランスの定義	75
4. サーベイランスの評価	76
5. サーベイランスの不利益	77
6. サーベイランスの利益・不利益バランス	79
VIII. 研究への提言	81
文献レビュー委員会委員名簿	83
謝辞	84
APPENDIX	
1. 文献検索式	86
2. 構造化要約 CQ1, CQ2, CQ3, CQ4	90

要旨

我が国におけるリー・フラウメニ症候群(LFS)のサーベイランスシステムの構築のために、診断・がん発症予測・サーベイランスに関するシステムティックレビューを行った。

【CQ1】 発端者と近親者に Chompret 基準を行うことにより、TP53 病的バリエント保持者を識別できるか

- Chompret 基準は古典的基準に比べ感度は高いが、特異度は低い。
- 遺伝性乳がんにおいて、31 歳未満を基準とする十分な証拠は得られなかった。

【CQ2】 発端者と近親者に TP53 遺伝学的検査を行うことによりがん発症を予測できるか

- TP53 病的バリエント保持者は、TP53 病的バリエント非保持者と比較し、がん発症(全がん種)のリスクが高い証拠があった。特定の LFS コア腫瘍(乳がん、軟部肉腫、骨肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん)のリスクが高いが、それ以外のがん種は有意なリスク増加を示唆する報告は限られていた。

【CQ3】 発端者と近親者に TP53 遺伝学的検査を行う不利益はあるか

- Chompret 基準の偽陰性率、偽陽性率共に 50%以下であった。
- TP53 遺伝学的検査の心理的影響は、陽性判定に対する負の感情(恐れ、不安、悩み、心配、うつ状態)、血液検査に伴う肉体的苦痛、検査に伴う時間的負担、保険加入のしにくさ、高額な検査費用の負担、ローンの借りにくさ、がんに対する負の感情(苦悩、不安、心配、未経験のこと)であった。

【CQ4】 発端者と近親者にサーベイランスを行うことにより、がん罹患率・がん死亡率・全死因死亡率を減らせるか

- サーベイランスの有効性を示す証拠はなく、がん検出率、検査陽性率などの証拠のレベルの低い報告に留まっていた。がん罹患をアウトカムとしたサーベイランス評価研究はなかった。
- サーベイランスの主たる方法は、全身 MRI を含む項目の検査、単独・全身 MRI 検査、腹部超音波検査、PET/CT があった。断面的あるいは短期サーベイランスの結果として、がん発見数、検査陽性者数を示した研究は、個別研究 10 件、メタアナリシス 1 件であった。
- 最も汎用されている方法は全身 MRI 検査であった。全身 MRI 検査のがん検出率は 10%を上回っているものが多いが、検査陽性率にはばらつきがあり、おおむね 20~30%である。

【CQ5】 発端者と近親者にサーベイランスによる不利益はあるか

- サーベイランスの不利益には、偽陽性、過剰診断、小児鎮静による有害事象、心理的影響がある。偽陽性率の代替指標である検査陽性率は高く、偽陽性による不利益は確実にある。心理的影響にはサーベイランスに関するポジティブ・ネガティブの両者がある。

- LFS サーベイランスには複数検査の同時併用が行われているが、全身 MRI をベースとして検査を増やしても、検査の増加に伴うがんの検出増加よりも低悪性度や良性の腫瘍の検出が増加した。すなわち、複数検査の同時併用は、サーベイランスの不利益を増加させる。

【サーベイランス評価のまとめ】

- サーベイランスに関する科学的根拠は十分ではなく、利益である有効性は不明だが、不利益は確実に存在する。不利益を最小化するためには複数検査ではなく単独検査によるサーベイランスが望ましい。現段階で検討されている検査方法では、全身 MRI が最も可能性が高い。
- システマティックレビューの成果を踏まえ、我が国における LFS サーベイランス評価研究を国際標準に基づいた正しい方法により推進すべきである。

LFS サーベイランスの利益と不利益

利益/不利益	多項目検査	全身 MRI	脳 MRI	乳房 MRI	腹部超音波	PET/CT
利益						
全がん 死亡率減少効果	不明	不明	不明	不明	不明 (副腎腫瘍)	不明
進行がん 罹患率減少効果	不明	不明	不明	不明	不明 (副腎腫瘍)	不明
不利益						
偽陽性	あり(最も大きい)	あり	あり	あり	不明(あり)	不明(あり)
過剰診断	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)
有害事象 被ばく (MRI 鎮静)成人	なし	なし	なし	なし	なし	あり
(MRI 鎮静)小児	-	-	-	-	-	-
心理的影響	あり	あり	あり	-	-	?
心理的影響	あり	あり	あり	あり	あり	不明(あり)

I. 背景と目的

リー・フラウメニ症候群(Li-Fraumeni syndrome、LFS)は乳がん、骨・軟部肉腫、副腎皮質がん、脳腫瘍といったコア腫瘍の他、多岐にわたるがん種の高い発症リスクを有する遺伝性腫瘍である。*TP53* が唯一責任遺伝子として知られ、浸透率の高い常染色体優性遺伝形式をとる¹⁾。LFS 関連がんは小児期あるいは若年成人期に発症することが多く、同時性・異時性に重複がんが高頻度に発症する。本疾患の有病率に関して確実なデータはないが、英国の地域がん登録からの30歳以下の若年乳がんのコホートで2~3%に*TP53* 病的バリエーション保持者を認め、5,000人に1人の発症を推計した報告がある²⁾。一方で、近年がん遺伝子パネル検査などにおいて二次的所見として生殖細胞系列*TP53* 病的バリエーション保持例もしばしば認められる。

本疾患が報告された当初から用いられている古典型 LFS 診断基準³⁾や、それより緩い基準である LFL(Li-Fraumeni like)症候群の基準^{4,5)}などが臨床診断に用いられてきたが、これらの基準では感度が低いことから、*TP53* 遺伝学的検査の実施基準として Chompret の基準が考案された⁶⁾。現在、この概念を拡大した改正基準が広く用いられている⁷⁾。LFS は生殖細胞系列*TP53* 病的バリエーションの検出により診断されるが、古典型 LFS 診断基準を満たす場合は、*TP53* 病的バリエーションが陰性でも LFS と診断される。

発端者およびその近親者に適切な遺伝カウンセリングを行うと共に、病変の治療のみならず、生殖細胞系列*TP53* 病的バリエーションを保持する者(*TP53* 病的バリエーション保持者)を対象としたサーベイランスが期待されている。諸外国では LFS サーベイランスプログラムの検討が始まっており、その成果が順次報告されている。「トロント・プロトコル」はその代表例であり、全身 MRI や脳 MRI を中心とするがんサーベイランスである⁸⁾。これらの成果を参照し、American Association for Cancer Research や National Comprehensive Cancer Network では、全身 MRI を中心とするサーベイランスを推奨している^{9,10)}。

一方、我が国では一定数の患者・家族があるものの、初発がん治癒後の患者を含む*TP53* 病的バリエーション保持者の経過観察について標準的サーベイランスは確立していない。しかし、遺伝子パネル検査の保険適用に伴い、今後、LFS 診断例が増加する可能性がある。そこで、我が国における LFS のサーベイランスシステムの構築のために、LFS の診断・がん発症予測・サーベイランスの有効性に関する科学的根拠についてのシステマティックレビューを行った。

文献

1. Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011; 2:475–84.
2. Lalloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O’Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet*. 2003; 361:1101–2.
3. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988; 48:5358–62.
4. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994; 54:1298–304.
5. Eeles RA. Germline mutations in the *TP53* gene. *Cancer Surv*. 1995; 25:101–24.
6. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pages S, Feunteun J, Bonaiti-Pellie C. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001; 38:43–7.
7. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from *TP53* Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015; 33:2345-52.

8. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: A prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011; 12:559–67.
9. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 1;23: e38–45.
10. NCCN. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines® in Oncology: Li-Fraumeni syndrome (Version 1.2012). ©2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.

II. システマティックレビューの方法

1. 対象

TP53 病的バリエーション保持者、特に初発がん発症時 LFS と診断された患者および近親者を対象とする。ただし、サーベイランスと初発がん発症後のフォローアップケアとは National Cancer Institute(NCI)の定義に基づき区別する¹⁾。

サーベイランスの対象は、開始時点で疾病リスクはあるが、無症状の者である。従って、フォローアップケアの対象である治療中あるいは経過観察中の者は含まない。ただし、がんの治療終了後はサーベイランス対象となりうる。治療終了の定義はがん種あるいは研究により異なる。

2. Analytic Framework(AF)の設定

1) AF と対応する臨床的・クエスチョン

TP53 病的バリエーション保持者のリスクアセスメントとサーベイランスについてシステマティックレビューを行うため、Analytic Framework(AF)と対応する臨床的・クエスチョンを作成した[図 1]。アウトカム指標は、臨床的・クエスチョンごとに設定した。最終的なアウトカムである全死因死亡あるいはがん死亡とした研究はないことから、結果的に、検査精度(感度・特異度、がん検出率、検査陽性率など)を検討することとなった。

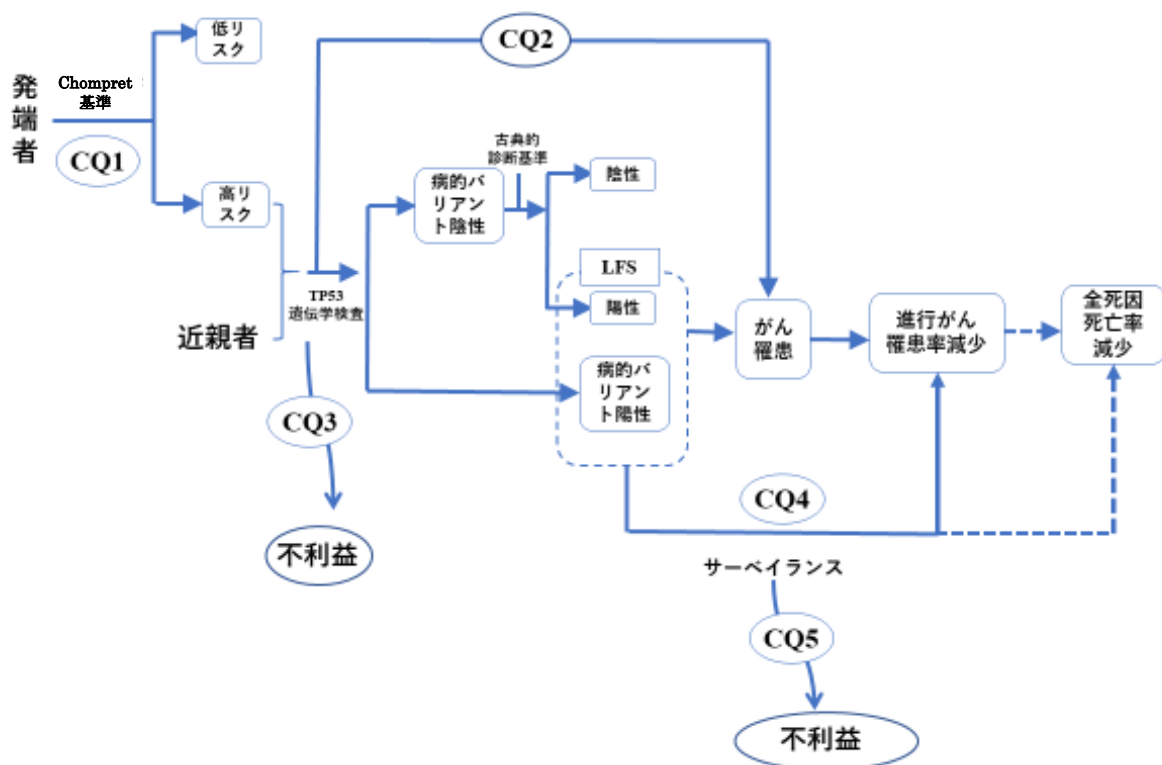
2) Analytic Framework(AF)以外の検討

Analytic Framework(AF)以外の課題として、TP53 病的バリエーション保持者の放射線治療後のがん発症について検討した。

3. 評価論文の抽出

PubMed、Embase、医中誌 Web、Medline を用いて検索を行った。検索データベース、検索日、検索式を記録し、アブストラクトを含む書誌情報をダウンロードした。文献検索により抽出した候補文献の抄録を文献レビュー委員会のメンバーが 2 人 1 組、または、1 人で検討し、採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会の合議にて最終的決定を行った。

抄録レビューにより抽出した文献を、文献レビュー委員会のメンバーが同様に 2 人 1 組となり、研究方法別チェックリストを用いて論文フルレビューを行い、証拠として採用可能なものを絞り込んだ。定量的なアウトカムデータの抽出は 2 人以上が独立して実施した。結果に齟齬がある場合は、文献レビュー委員会での討議で最終的に確定した。エキスパートから得られた情報に基づき、システマティックレビューの過程で公表された論文も必要に応じ採用したが、可能な限り検索期間を延長して検討した。



- CQ1.** Chompret 基準により、発端者と近親者から *TP53* 病的バリエーション保持者が識別できるか
- CQ2.** 発端者と近親者に *TP53* 遺伝学的検査を行うことにより、がん発症を予測できるか (感度・特異度・発見率・相対リスクなど)
- CQ2_1.** 発症するがんを予測できるか(発見率・相対リスクなど)
- CQ2_2.** がん発症年齢を予測できるか(発見率・相対リスクなど)
- CQ2_3.** 病的バリエーション別にがん発症を予測できるか(発見率・相対リスクなど)
- CQ3.** 発端者と近親者に *TP53* 遺伝学的検査を行う不利益はあるか
- CQ3_1.** 偽陰性、偽陽性
- CQ3_2.** 心理的影響
- CQ4.** 発端者と近親者にサーベイランスを行うことにより、がん罹患率・がん死亡率・全死因死亡率を減らせるか
- CQ4_1.** がんに対するサーベイランスの精度は測定できるか (感度・特異度、あるいは代替指標としてがん検出率、検査陽性率、陽性反応率)
- CQ5.** 発端者と近親者にサーベイランスによる不利益はあるか
- CQ5_1.** 偽陽性
- CQ5_2.** 過剰診断
- CQ5_3.** 有害事象
- CQ5_4.** 心理的影響
- CQ6.** 放射線療法より、二次がん発症は増えるか。(AF 上に記載なし)

図 1. LFS の Analytic Framework と対応する臨床的・クエスチョン

4. 採用基準

文献抽出の採用・除外基準は以下を原則とした。

- 1) ヒトを対象とし、原則的に LFS の発端者と近親者について検討した研究を抽出した。従って、動物を用いた基礎実験は除外した。また、対象が 10 人以下の研究は除外した。
- 2) 原則的に原著論文を採用した。ただし、短報などはこれに準じるとし、採用可とした。症例報告あるいは 10 人以下の症例の経過をまとめた報告は除外した。
- 3) 研究デザインは特定しない。比較対照のないワンアームの観察研究でも採用可とした。
- 4) ガイドライン、エビデンス・レポート、コンセンサス・レポート、解説、症例報告、抄録のみの報告(会議録など)、レターは除外した。ただし、抽出論文の確認のために参照資料とした場合もある。
- 5) *TP53* 遺伝学的検査結果をアウトカムとして Chompret 基準を評価した(CQ1)。ただし、比較対照として古典的 LFS 診断基準についても検討した。なお、Chompret 基準としては[表 1]の 2015 年版、古典的 LFS 診断基準は[表 2]を用いた。対象が LFS の発端者と近親者以外の場合でも、LFS コア腫瘍(乳がん、脳腫瘍、骨肉腫、軟部肉腫、副腎皮質がん)について網羅的な遺伝子検索を行った研究を採用した。
- 6) 発端者および近親者に *TP53* 遺伝学的検査を行い、その結果に関わらず、一定期間追跡調査を行い、がん罹患を把握した研究を抽出した(CQ2)。対象となるがん種は特に規定せず、複数の報告があるがん種について検討した。
- 7) サバイランスの検査方法は限定しなかったが、単独での評価が困難な方法は除外した(CQ4)。
- 8) 最終アウトカムであるがん・肉腫による死亡、全死因死亡以外にも、中間アウトカムであるがん罹患を原則として使用する方針をとった(CQ4)。ただし、最終アウトカムを検討した研究がなく、結果的に代替指標を用いたがん検出率、検査陽性率、陽性反応率を含む研究を抽出した[表 3]。
- 9) 小児鎮静に伴う有害事象は、薬剤は限定せずに、1 剤あたりの対象数が 300 件以上の報告が確認できる研究を抽出した。

表 1. Chompret 基準(2015 年版)^{2, 3)}

以下のいずれかに当てはまる場合、*TP53* 遺伝学的検査を実施する。

- 1) 発端者が 46 歳未満で LFS コア腫瘍(乳がん、脳腫瘍、骨肉腫、軟部肉腫、副腎皮質がん)と診断され、かつ少なくとも第一度(親、子、兄弟姉妹)、もしくは第二度近親者(祖父母、おじ、おば、おい、めい、孫)に 56 歳未満で上記の LFS 関連腫瘍(発端者が乳がんの場合は乳がんを除く)を有する患者がある。
 - 2) 発端者が多重がん(多発乳がんを除く)と診断され、そのうちの二つが LFS 関連腫瘍であり、最初の発症が 46 歳未満である。
 - 3) 発端者が副腎皮質がん、脈絡叢がんないし、胎児型退形成亜型横紋筋肉腫と診断されている。
 - 4) 31 歳以下の乳がんを診断している。
-

表 2. 古典的 LFS 診断基準^{3,4)}

古典的 LFS は以下の基準を全て満たすものと定義される。

- 1) 発端者は 45 歳未満と肉腫と診断されたものとする
- 2) 第一度近親者が 45 歳未満で診断されたがん患者がある
- 3) 第一度もしくは第二度近親者に 45 歳未満のがん患者あるいは年齢を問わない肉腫患者がある

表 3. 研究の適応・除外基準

CQ	1	2	4
内容	Chompret 基準	<i>TP53</i> 遺伝学的検査	サーベイランス
研究デザイン	断面調査	コホート研究 (ワンアーム含む) 断面調査	コホート研究 (ワンアーム含む) 断面調査
対象	LFS 発端者と近親者	LFS 発端者と近親者	LFS 発端者と近親者
アウトカム	<i>TP53</i> 陽性・陰性	がん発症	がん発見
評価指標	感度・特異度	発見率 相対リスク・オッズ比	がん発見率 陽性率

文献

1. National Cancer Institute. NCI of Cancer Dictionary Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
2. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33:2345–52.
3. 日本家族性腫瘍学会編集. 遺伝性腫瘍ハンドブック. 金原出版. 東京. 2019.
4. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48:5358–62.

5. エビデンスの統合

1) 研究デザイン

European commission が作成した子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版(Arbyn et al. 2010)¹⁾ に従い、ケースシリーズを追加し、研究デザインの序列は下記とした[表 4]。スクリーニングやサーベイランスの評価は国際的にはランク 1 を最高レベルの証拠とみなすことが一般的であるが、研究の実現性からランク 2~3 に相当する証拠が複数あり、証拠の一致性を認めた場合、許容される場合がある。ただし、ランク 3~4 のアウトカムを用いた研究は脆弱であり、単独で有効性を確定することはできない。

表 4. 研究デザインの信頼性ランキング

信頼性	研究デザイン	比較対照
ランク 1	無作為化比較対照試験	あり
ランク 2	コホート試験	あり
ランク 3	症例対照研究	あり
ランク 4	時系列研究、地域相関研究	あり/なし
ランク 5	ケースシリーズ	なし

2) サーベイランスのアウトカム

European commission が作成した子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版(Arbyn et al. 2010)¹⁾ および米国予防医療専門委員会のエビデンス・レポート 2017(A Systematic Evidence Review for the USPSTF 2018)²⁾では子宮頸がんスクリーニングによる効果を示すアウトカムとして、浸潤がん発症減少(証拠のレベル・ランク 3)獲得に至る下位中間アウトカムとして CIN3+(高度異形成病変以上の病変)の減少(証拠のレベル・ランク 4)、CIN2+(中等度異形成病変以上の病変)または 3+の検出率上昇(レベル 5)を提唱している[表 5]。国際的にはランク 1~3 を介入研究で検証可能な最高レベルの証拠とみなすことが一般的であるが、研究の実現性からランク 4~6 に相当する証拠も許容されているが²⁾、きわめて脆弱な証拠であり、複数の研究があっても有効性を確定することはできない²⁾。

表 5. 子宮頸がん検診によるアウトカム減少の効果を示すランキング¹⁾

証拠のレベル	アウトカム
ランク 1	子宮頸がん死亡の減少
ランク 2	子宮頸がん罹患(病期 1B+の発症)の減少
ランク 3	子宮頸がん罹患(微小浸潤がんを含む)の減少
ランク 4	CIN3+病変罹患の減少
ランク 5	CIN3+病変(または CIN2+病変)の検出率の増加 ① 累積 CIN3+病変検出率の増加 ② CIN2 病変検出率の増加確認後の検診で CIN3+病変検出率の減少
ランク 6	スクリーニング陽性数の増加(陽性適中率の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する)

これらのレポートは、すべてのがん検診にほぼ共通して用いられている。本レポートのアウトカム評価もこれらのレポートに倣い、下記とした[表 6]。

表 6. サーベイランスの有効性評価アウトカムの信頼性ランキング

証拠のレベル	アウトカム	評価時期
ランク 1	がん死亡の減少	2 ラウンド以降
ランク 2	進行がん罹患の減少	2 ラウンド以降
ランク 3	がん罹患の減少	2 ラウンド以降
ランク 4	前がん病変およびがん罹患の減少	2 ラウンド以降
ランク 5	累積がん検出増加	2 ラウンド以降
ランク 6	スクリーニング陽性数の増加(陽性適中率の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する)	ベースライン

文献

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol*. 2010 Mar;21(3):448-58.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Synthesis Number 158. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Task Force. Rockville, MD. 2017.

3) エビデンスマップの作成

システマティックレビューの方法論を踏まえ、今後の研究の可能性や方向性を迅速に評価する方法としてエビデンスマップの構築が提唱されてきている^{1,2)}。具体的には、比較的広範囲にわたる一連の臨床課題について、研究デザイン、参加者の特性と参加人数、介入の特性と実施内容、評価アウトカム等をクリニカル・クエスチョン毎に、どれほどのエビデンス量が存在するかを提示することを指す。エビデンスマップの作成は、臨床分野におけるエビデンスギャップや将来に必要な研究の同定に利用される。今回のシステマティックレビューでは、必要に応じエビデンスマップを作成し、クリニカル・クエスチョンに関する現存のエビデンスの所在と結果の再現状況等を示した。

4) がん発症頻度および精度データの統合

今回評価した研究については全体的に臨床的な異質性が高く、精度およびがん発症頻度についてメタアナリシスは実施しなかった。頻度データの結果が適切な場合に限り各研究のイベント率と95%信頼区間をフォレスト・プロットで図示し、全体の傾向を検討した。

文献

1. Pham MT, et al. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synthesis Method* (2014): 371-385.
2. Miake-Lye IM, et al. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Systematic Rev* (2016): 1.

6. 結果のまとめ

Analytic Framework に対応するクリニカル・クエスチョン毎に証拠をまとめ、その結果を記述した。

LFS は希少疾患であり、研究対象数も少なく観察研究が主体である。限定された観察研究の結果を有効に活用し、今後の研究の方針を明確化するために、クリニカル・クエスチョン毎に研究を俯瞰するためのエビデンスマップを作成した。

観察研究の多くは断面研究であり、追跡研究であってもその期間は極めて短い研究が主であった。多くの研究は、通常のがん検診やサーベイランスに関する観察研究と比べて、研究の質の点ではかなり問題があることから、本レポートでは汎用されている研究の質評価は行わず、アウトカムに関する情報を含み、適応基準に合致すると判断された研究の成果をまとめ、その成果を記述するに留めた。最終的に、サーベイランスの利益と不利益に関する証拠の有無のみを表に示した。ここで言う利益とは、がんの死亡あるいは進行がんの減少、不利益は偽陽性、過剰診断、有害事象(被ばく、鎮静合併症)、心理的影響である。標準的な方法を用いないなど、研究結果の信頼性に影響する問題については個別に詳述した。

Ⅲ. 検索結果

CQ 毎に対象論文を集約することが困難なことから、すべての CQ を一括し、PubMed、Embase、MEDLINE、医中誌 web を用いて、10 回に亘り検索した[図 2]。

検索結果総数は 7,806 文献であった。初めにタイトルと抄録について 5,143 文献を 2 人の委員が独立してレビューし、不一致例については委員会で検討した。この結果、4,096 文献が除外された。この段階で、CQ の回答となりうる 1,057 文献について論文フルレビューを行い、962 文献を除外した。主たる除外理由は、基礎実験、10 人以下の症例報告であった。

抽出された論文を CQ 別に分類し、論文をレビューした。最終検索が終了した後に公表された 3 論文を追加した。最終的に 97 文献を選択し、CQ 毎に採用論文を示した。各検索式は Appendix に示した。

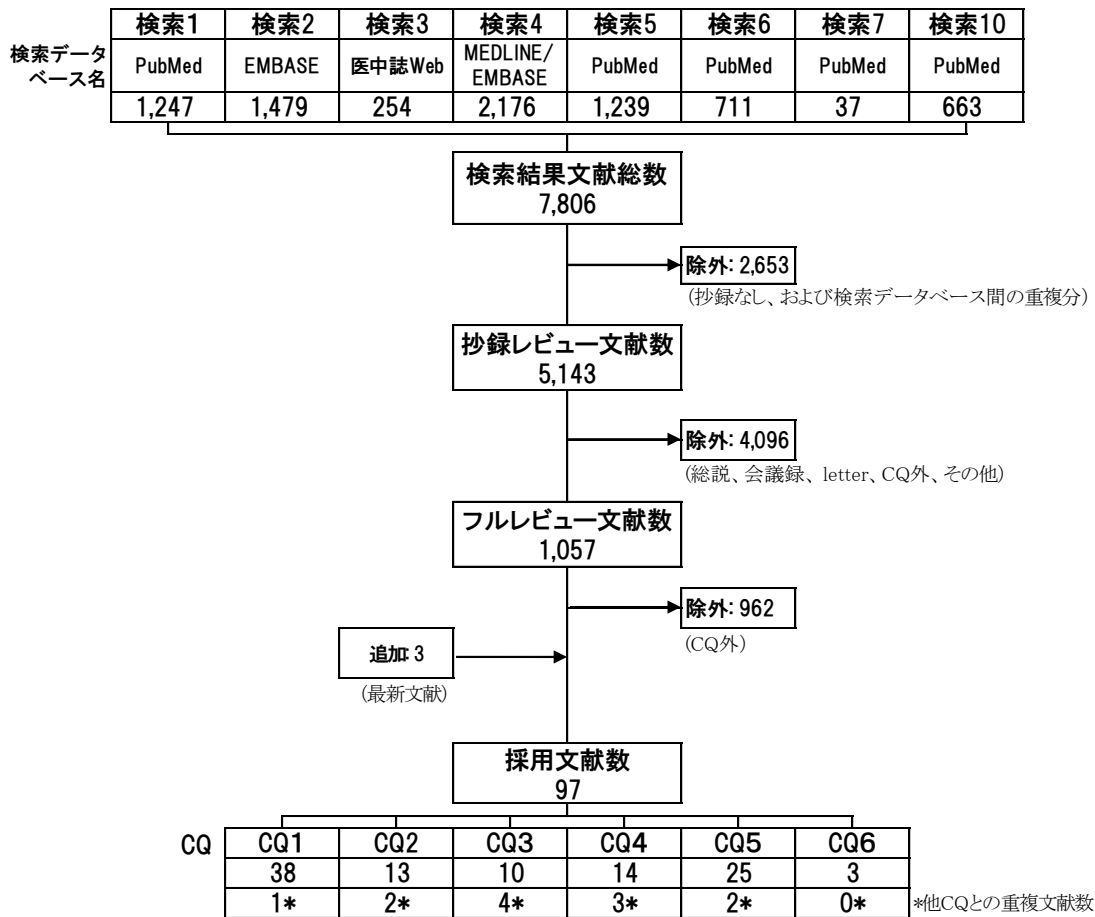


図 2. 文献抽出過程

IV. Analytic Framework とクリニカル・クエスチョン: 結果

1. CQ1.

Chompret 基準により、発端者と近親者から TP53 病的バリエント保持者が識別できるか

1) 研究の概要

古典型 LFS 診断基準、Li-Freumani like(LFL)症候群の基準および Chompret 基準と同一集団に TP53 遺伝学的検査が実施された研究を抽出した。対象集団は様々であり、(1)何らかの理由で TP53 遺伝学的検査を受けた者(データベースを含む)、(2)LFS/LFL の基準を満たす発端者やその家系、(3)小児がんの生存者、(4)閉経前乳がん患者、(5)肉腫患者、(6)副腎皮質がん患者など、一般集団に近い群からハイリスク群まで潜在的リスクが異なっていた。

上記の基準の他に、独自の基準(家系情報と TP53 遺伝学的検査結果の蓄積から予測ツールを開発し用いた研究など)を用いた論文が散見されたが、除外した。

Chompret 基準は、2009 年および 2015 年の改訂において基準が拡大されている経緯を踏まえ、どの段階の基準を用いた研究であるかに留意して検討した。また、2009 年の改訂では、家族歴を問わず希少がんや乳がんにおける基準が設定されたことを考慮し、該当する腫瘍に関しての TP53 遺伝学的検査を行っている論文を選択した。

2) Chompret 基準の妥当性

i) Chompret 基準と古典的 LFS 診断基準の妥当性

検査対象は LFS の疑い、または何らかの遺伝性疾患の疑いで TP53 遺伝学的検査を実施した場合に限定した。TP53 遺伝学的検査結果をゴールドスタンダードとして検査精度が算出できた論文は古典的 LFS 診断基準 3 件、Chompret 基準 4 件であった[表 7]。

古典的基準は 3 研究共に感度は低く、特異度が高いが傾向であった[表 8]。感度は 25.0~40.0%、特異度は 90%以上であった。

一方、Chompret 基準による感度・特異度は version によって異なっていた[表 9]。2001 年版を用いた 2 研究の感度は 81.7~92.0%、特異度 52.6~57.9%であった。2009 年版の研究を用いた研究は 1 研究であり、感度・特異度はほぼ 2001 年版とほぼ同様であった一方、2015 年版では感度 75.0%、特異度 64.5%と、2001 年版、2009 年に比べ、感度はやや減少したが、特異度が増加した。ただし、2015 年版を採用した研究はサンプル数が小さく、精度の変化については不確実である。

古典的基準に比べ、全体として Chompret 基準では感度は高いが、特異度は減少していた。その結果、偽陽性を含む多くが TP53 遺伝子的検査を受け、その結果で LFS 診断が確定する。

表 7. LFS 診断基準の妥当性に関する研究

著者 発行年	研究対象者	症例数	研究 デザイン	国 場所	時期	診断基準	TP53 病的 バリエント 保持者
Ruijs MW, et al. 2010 ¹⁾	LFS 関連がんのため TP53 遺伝学的検査が実施された者	180	断面調査	オランダ アムステルダム、 フローニンゲン	1995- 2008 年	Chompret (2009) Classic	13%
Gonzalez KD, et al. 2009 ²⁾	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された 525 人の DNA サンプルを解析。そのうち十分な家族歴が把握できた者	341	断面調査	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory	不明	Chompret (2001) Classic	22%
Andrade RC, et al. 2017 ³⁾	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系	39	断面調査	ブラジル Instituto Nacional de Cancer 他 4 施設	詳細不明	Chompret (2015) Classic	21%
Bougeard G, et al. 2008 ⁴⁾	French LFS network からリクルートした者	474	断面調査	French LFS network	不明	Chompret (2001)	17%

表 8. 古典的 LFS 診断基準の精度

(TP53 遺伝学的検査結果に対する古典的 LFS 診断基準の感度、特異度)

著者 発行年	TP53 病的バリエント 保持者の割合	古典的 LFS 診断基準 該当者の割合	感度	特異度	偽陰性	偽陽性
Ruijs MW, et al. 2010 ⁷⁾	13% (24/180)	6.1% (11/180)	33% (8/24)	98.1% (153/156)	67% (16/24)	1.9% (3/156)
Gonzalez KD, et al. 2009 ⁸⁾	22% (75/341)	15.8% (54/341)	40% (30/75)	99.2% (264/266)	60% (45/75)	0.8% (2/266)
Andrade RC, et al. 2017 ⁹⁾	20.5% (8/39)	7.7% (3/39)	25% (2/8)	96.8% (30/31)	75% (6/8)	3.2% (1/31)

表 9. Chompret 基準の精度 (TP53 遺伝学的検査結果に対する Chompret 基準の感度、特異度)

著者 発表年	TP53 病的バリエント 保持者の割合	Chompret 基準 該当者の割合	感度	特異度	偽陰性	偽陽性
Ruijs MW, et al. 2010 ⁷⁾	13% (24/180)	58.3% (105/180)	92% (22/24)	46.8% (73/156)	8% (2/24)	53.2% (83/156)
Gonzalez KD, et al. 2009 ⁸⁾	22% (75/341)	57.2% (195/341)	92% (69/75)	52.6% (140/266)	8% (6/75)	47.4% (126/266)
Andrade RC, et al. 2017 ⁹⁾	20.5% (8/39)	43.6% (17/39)	75% (6/8)	64.5% (20/31)	25% (2/8)	35.5% (11/31)
Bougeard G, et al. 2008 ¹⁰⁾	17.3% (82/474)	48.9% (232/474)	81.7% (67/82)	57.9% (227/392)	18.3% (15/82)	31.0% (165/392)

ii) 遺伝性乳がんの疑い群における Chompret 基準の年齢カットオフ値の妥当性

遺伝性乳がんの疑いで TP53 遺伝学的検査を行った結果をゴールドスタンダードとして、30 歳前後および 40 歳前後の年齢を基準に検査精度が算出できる論文は、30 歳前後を対象とした 5 件、40 歳前後を対象とした 4 件の研究があった[表 10]。

誤差が大きいため分母が 30 人未満の数値を除外すると、31 歳未満～35 歳未満発症を早期乳がんとした研究で、感度は特定できず、特異度は 74.3%～96.2%、陽性的中率は 0.8%～21.4%、陰性的中率は 98.8%～100%であった。同様に、41 歳未満～50 歳未満発症を閉経前乳がんとした研究で、感度は特定できず、特異度は 33.2%～88.4%、陽性的中率は 2.0%～3.8%、陰性的中率は 100%であった[表 11]。

表 10. Chompret 基準の閉経前乳がん年齢区分に関する研究

著者 発行年	研究対象者 1	研究対象者 2	症例数	研究 デザイン	国	場所	時期 (年)
Cao AY, et al. 2010 ⁵⁾	第 2 度近親者以内に乳がんか卵巣がんの家族歴のある 35 歳未満発症者 240 人	がんの既往・明確な家族歴のない者 768 人	1,008	断面調査	中国	4 つの施設	2002-2007
Børresen AL, et al. 1992 ⁶⁾	35 歳未満発症乳がん 40 人	unselected の乳がん 167 人	207	断面調査	ノルウェー	Oslo, 35 歳未満発症の症例群は Dana Faber Cancer Institute	不明
Walsh T, et al. 2006 ⁷⁾	発症者が浸潤性乳がんの家系内に 4 人以上乳がん卵巣がん、BRCA 陰性のがん。30 歳未満 14 人	同一条件の集団。30 歳以上 277 人	291	断面調査	アメリカ	アメリカ、一部テュクスロバキアの症例	2002-2005
Li JY, et al. 2019 ⁸⁾	中国の 26 センターから収集した遺伝的リスクの高い一連の乳がん患者。31 歳未満 246 人	同一条件の集団。31 歳以上 691 人	937	断面調査	中国	中国の 26 のセンター病院	2015-2016
Arcand SL, et al. 2008 ⁹⁾	HBOC の基準を満たし BRCA1/2 陰性者 52 人	50 歳未満の家族歴・BRCA1/2 問わない乳がん 381 人	433	断面調査	カナダ	Quebec	不明
Lolas Hamameh S, et al. 2017 ¹⁰⁾	41 歳未満乳がん or 2 親等以内に乳がん卵巣がんの家族歴のある浸潤性乳がん 453 人	左記の条件を満たさない浸潤性乳がん 422 人	875	断面調査	パレスチナ	複数施設	2008-2016
Pelttari LM, et al. 2018 ¹¹⁾	乳がんと卵巣がん患者で遺伝学的検査受診者。41 歳未満 18 人	同一条件の集団。41 歳以上 77 人	95	断面調査	フィンランド	Helsinki University Hospital	不明

表 11. TP53 遺伝学的検査結果に対する Chompret 基準の閉経前乳がん年齢区分の感度、特異度

著者 発行年	TP53 病的 バリエント 保持者の 割合	閉経前 乳がん 該当者の 割合	閉経前乳 がん年齢	感度	特異度	陽性的中 率	陰性的中率
31-36 歳未満発症を閉経前乳がんとした場合							
Cao AY, et al. 2010 ⁵⁾	0.2% (2/1008)	23.8% (240/1008)	35 歳未満	100% (2/2)	76.3% (768/1006)	0.8% (2/240)	100% (768/768)
Børresen AL, et al. 1992 ⁶⁾	1.0% (2/207)	19.3% (40/207)	35 歳未満	50% (1/2)	80.9% (166/205)	2.5% (1/40)	99.4% (166/167)
Walsh T, et al. 2006 ⁷⁾	1.0% (3/291)	4.8% (14/291)	35 歳未満	100% (3/3)	96.2% (277/288)	21.4% (3/14)	100% (277/277)
Li JY, et al. 2019 ⁸⁾	1.9% (18/937)	26.3% (246/937)	31 歳未満	55.6% (10/18)	74.3% (683/919)	4.1% (10/246)	98.8% (683/691)
41-50 歳未満発症を閉経前乳がんとした場合							
Arcand SL, et al. 2008 ⁹⁾	0.5% (2/433)	12.0% (52/433)	50 歳未満	100% (2/2)	88.4% (381/431)	3.8% (2/52)	100% (381/381)
Lolas Hamameh S, et al. 2017 ¹⁰⁾	1.0% (9/875)	51.8% (453/875)	41 歳未満	100% (9/9)	48.7% (422/866)	2.0% (9/453)	100% (422/422)
Pelttari LM, et al. 2018 ¹¹⁾	4.2% (4/95)	19.0% (18/95)	41 歳未満	100% (4/4)	84.6% (77/91)	22.2% (4/18)	100% (77/77)
Li JY, et al. 2019 ⁸⁾	1.9% (18/937)	67.5% (632/937)	41 歳未満	100% (18/18)	33.2% (305/919)	2.8% (18/632)	100% (305/305)

iii) 遺伝性乳がん疑い群における TP53 病的バリエント保持者の割合

遺伝性乳がんの疑いで遺伝学的検査を実施した研究において、対象者が 50 人以上で、年齢階層別に TP53 病的バリエント保持者の割合が特定できる 13 研究の TP53 病的バリエント保持者の割合から、年齢階層別、および、家族歴の有無によるリスクの違いを検討した[表 12]。

一般の乳がん群で、幅広い年齢を対象に遺伝学的検査を実施した場合、TP53 病的バリエント保持者の割合は 0%~1.0%の範囲であった。一方、家族歴を問わない閉経前乳がん患者を対象に遺伝学的検査を実施した場合、TP53 病的バリエント保持者の割合は 0%~3.8%の範囲であった。家族歴がある乳がん患者で幅広い年齢を対象に遺伝学的検査を実施した場合、TP53 病的バリエント保持者の割合は 1.0%~2.9%の範囲であった[表 12]。

次に、年齢階層別の TP53 病的バリエント保持者の割合は、誤差が大きいため分母が 30 人未満の数値を除外すると、46 歳以上~51 歳以上で 0%~0.2%、41 歳~50 歳(一部、46 歳未満や、51 歳以上を含む)で 0%~0.8%、31 歳~40 歳(31 歳未満を含まない)で 0%~2.6%、31 歳未満(一部、30 歳未満)で 0%~3.8%であった[表 13]。

表 12. 閉経前乳がん年齢階層別の TP53 病的バリエーション保持者の研究

著者 発行年	対象者	TP53 病的バリエーション保持者数	総数	TP53 病的バリエーション保持者の割合	家族歴
1. 乳がん患者、一般集団(家族歴を問わない乳がん患者、幅広い年齢を対象とした研究)					
Tung N, et al. 2016 ¹²⁾	米国(28 歳～88 歳)	0	488	0.00%	
Momozawa Y, et al. 2018 ¹³⁾	日本	16	7,051	0.20%	
Yang XR, et al. 2017 ¹⁴⁾	マレーシア(20 歳～60 歳以上)	2	465	0.40%	
Gomes MC, et al. 2012 ¹⁵⁾	ブラジル (20 歳～60 歳)R337H のみ	2	390	0.50%	
Sidransky D, et al. 1992 ¹⁶⁾	米国	1	126	0.80%	
Lolas Hamameh S, et al. 2017 ¹⁰⁾	パレスチナ	9	875	1.00%	
2. 閉経前乳がん患者(家族歴を問わない乳がん患者、閉経前乳がんに限定した研究)					
Giacomazzi J, et al. 2009 ¹⁷⁾	ポルトガル(45 歳以下)	0	100	0.00%	
Tung N, et al. 2016 ¹²⁾	米国(45 歳以下)	0	180	0.00%	
Ginsburg OM, et al. 2009 ¹⁸⁾	カナダ(20 歳～29 歳)	0	95	0.00%	
Rummel SK, et al. 2017 ¹⁹⁾	米国(18 歳～39 歳)	1	118	0.80%	
Carraro DM, et al. 2013 ²⁰⁾	ブラジル(22 歳～35 歳)	1	54	1.90%	
Mouchawar J, et al. 2010 ²¹⁾	オーストラリア(29 歳以下)	2	52	3.80%	
3. 乳がん患者で、かつ家族歴あり					
Walsh T, et al. 2006 ⁷⁾	米国	3	291	1.00%	乳がん患者で、家系内に 4 人以上乳がん卵巣がん
Yang X, et al. 2015 ²²⁾	中国(35 歳以下から 50 歳以上) 家族歴あり	3	102	2.90%	(1) 35 歳以下の患者で少なくとも近親者に 1 人がん患者がいる、 (2) 36～50 歳の患者で少なくとも近親者に 2 人がん患者がいる、 (3) 51 歳以上の患者で少なくとも近親者に 3 人がん患者がいる

表 13. 閉経前乳がん年齢階層別の TP53 病的バリエント保持者の割合

著者 発行年	51 歳以上				41 歳～50 歳 (一部、46 歳未満、51 歳以上を含む)				31 歳～40 歳 (多くは 31 歳未満を含む)				31 歳未満			
	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考	TP53 病的 バリエ ント保 持者 数	総数	TP53 病的 バリエ ント保 持者 の割 合 (%)	備考
1. 乳がん患者、一般集団(家族歴を問わない乳がん患者、幅広い年齢を対象とした研究)																
Tung N, et al. 2016 ⁽²⁾	0	308	0.0	46 歳以上	0	180	0.0	46 歳未満								
Momozawa, et al. 2018 ⁽³⁾	8	4,416	0.2	50 歳以上	4	1,711	0.2	40-49 歳	4	506	0.8	19-39 歳				
Yang XR, et al. 2017 ⁽⁴⁾	0	248	0.0	50 歳以上	1	152	0.7	40-49 歳	1	64	1.6	20-39 歳				
Gomes MC, et al. 2012 ⁽⁵⁾					0	301	0.0	40 歳以上	2	89	2.2	40 歳未満				
Sidransky D, et al. 1992 ⁽⁶⁾									1	110	0.9	31-40 歳	0	17	0.0	
Lolas Hamameh S, et al. 2017 ⁽¹⁰⁾					5	610	0.8	41 歳以上	4	265	1.5	41 歳未満				
2. 閉経前乳がん患者(家族歴を問わない乳がん患者、閉経前乳がんに限定した研究)																
Giacomazzi J, et al. 2014 ⁽¹⁷⁾					0	100	0.0	46 歳未満								
Tung N, et al. 2016 ⁽²⁾					0	180	0.0	46 歳未満								
Ginsburg OM, et al. 2009 ⁽¹⁸⁾													0	95	0.0	30 歳未満
Rummel SK, et al. 2017 ⁽¹⁹⁾									1	118	0.8	40 歳未満				
Carraro DM, et al. 2013 ⁽²⁰⁾									1	54	1.9	22-35 歳				
Mouchawar J, et al. 2010 ⁽²¹⁾													2	52	3.8	30 歳未満
3. 乳がん患者で、かつ家族歴あり																
Walsh T, et al. 2006 ⁽⁷⁾	0	73	0.0	50 歳以上	0	127	0.0	40-49 歳	0	77	0.0	30-39 歳	3	14	21.4	30 歳未満
Yang X, et al. 2015 ⁽²²⁾	0	16	0.0	51 歳以上	0	45	0.0	36-50 歳	1	38	2.6	35 歳未満	2	20	10.0	31 歳未満

文献

- Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, Kluijt I, Sijmons RH, Aalfs CM, Wagner A, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Meijers-Heijboer H, Ten Kate LP, Menko FH, van 't Veer LJ. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. J Med Genet. 2010 Jun;47(6):421-8.
- Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
- Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR. TP53 and CDKN1A mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. Fam Cancer. 2017 Apr;16(2):243-248.
- Bougeard G, Sesboué R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugières L, Chompret A,

- de Paillerets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaïti-Pellié C, Frébourg T; French LFS working group. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. 2008 Aug;45(8):535-8.
5. Cao AY, Jin W, Shi PC, Di GH, Shen ZZ, Shao ZM. Identification and characterization of two novel germ line p53 mutations in the non-LFS/non-LFL breast cancer families in Chinese population. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(2):295-303.
 6. Børresen AL, Andersen TI, Garber J, Barbier-Piroux N, Thorlacius S, Eyfjörd J, Ottestad L, Smith-Sørensen B, Hovig E, Malkin D, et al. Screening for germ line *TP53* mutations in breast cancer patients. *Cancer Res*. 1992 Jun 1;52(11):3234-6.
 7. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA*. 2006 Mar 22;295(12):1379-88.
 8. Li JY, Jing R, Wei H, Wang M, Xiaowei Q, Liu H, Jian L, Ou JH, Jiang WH, Tian FG, Sheng Y, Li HY, Xu H, Zhang RS, Guan AH, Liu K, Jiang HC, Ren Y, He JJ, Huang W, Liao N, Cai X, Ming J, Ling R, Xu Y, Hu CY, Zhang J, Guo B, Ouyang L, Shuai P, Liu Z, Zhong L, Zeng Z, Zhang T, Xuan Z, Tan X, Liang J, Pan Q, Chen L, Zhang F, Fan LJ, Zhang Y, Yang X, BoLi J, Chen C, Jiang J. Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer. *Int J Cancer*. 2019 Jan 15;144(2):281-289.
 9. Arcand SL, Maugard CM, Ghadirian P, Robidoux A, Perret C, Zhang P, Fafard E, Mes-Masson AM, Foulkes WD, Provencher D, Narod SA, Tonin PN. Germline *TP53* mutations in *BRCA1* and *BRCA2* mutation-negative French Canadian breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Apr;108(3):399-408.
 10. Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, Dweik D, Salahat M, Jaraysa T, Abu Rayyan A, Casadei S, Mandell JB, Gulsuner S, Lee MK, Walsh T, King MC, Levy-Lahad E, Kanaan M. Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in *TP53*. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):750-756.
 11. Pelttari LM, Shimelis H, Toiminen H, Kvist A, Törngren T, Borg Å, Blomqvist C, Bützow R, Couch F, Aittomäki K, Nevanlinna H. Gene-panel testing of breast and ovarian cancer patients identifies a recurrent *RAD51C* duplication. *Clin Genet*. 2018 Mar;93(3):595-602.
 12. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, Hartman AR, Winer EP, Garber JE. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1460-8.
 13. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, Katagiri T, Yoshida T, Nakamura S, Sugano K, Miki Y, Hirata M, Matsuda K, Spurdle AB, Kubo M. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun*. 2018 Oct 4;9(1):4083. doi: 10.1038/s41467-018-06581-8.
 14. Yang XR, Devi BCR, Sung H, Guida J, Mucaki EJ, Xiao Y, Best A, Garland L, Xie Y, Hu N, Rodriguez-Herrera M, Wang C, Jones K, Luo W, Hicks B, Tang TS, Moitra K, Rogan PK, Dean M. Prevalence and spectrum of germline rare variants in *BRCA1/2* and *PALB2* among breast cancer cases in Sarawak, Malaysia. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct;165(3):687-697.
 15. Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, Costa MM, Vieira R, Filho Fde A, Pitombo MB, F Leal PR, Royer R, Zhang P, Narod SA. The R337H mutation in *TP53* and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract*. 2012 Mar 28;10(1):3.
 16. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbauser B, Rausch G, Shelton B, Prestigiacomo L, Vogelstein B, Davidson N. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res*. 1992 May 15;52(10):2984-6.
 17. Giacomazzi J, Correia RL, Palmero EI, Gaspar JF, Almeida M, Portela C, Camey SA, Monteiro A, Pinheiro M, Peixoto A, Teixeira MR, Reis RM, Ashton-Prolla P. The Brazilian founder mutation *TP53* p.R337H is uncommon in Portuguese women diagnosed with breast cancer. *Breast J*. 2014 Sep-Oct;20(5):534-6.
 18. Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, Young R, Lynch H, Ghadirian P, Robidoux A, Londono J, Vasquez G, Gomes M, Costa MM, Dimitrakakis C, Gutierrez G, Pilarski R, Royer R, Narod SA. The prevalence of germ-line *TP53* mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30. *Fam Cancer*. 2009;8(4):563-7.
 19. Rummel SK, Lovejoy L, Shriver CD, Ellsworth RE. Contribution of germline mutations in cancer

- predisposition genes to tumor etiology in young women diagnosed with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Aug;164(3):593-601.
20. Carraro DM, Koike Folgueira MA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepschi AC, de Carvalho AF, de Carvalho Mota LD, Puga RD, do Socorro Maciel M, Michelli RA, de Lyra EC, Grosso SH, Soares FA, Achatz MI, Brentani H, Moreira-Filho CA, Brentani MM. Comprehensive analysis of *BRC1*, *BRC2* and *TP53* germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One.* 2013;8(3):e57581.
 21. Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC. Population-based estimate of the contribution of *TP53* mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res.* 2010 Jun 15;70(12):4795-800.
 22. Yang X, Wu J, Lu J, Liu G, Di G, Chen C, Hou Y, Sun M, Yang W, Xu X, Zhao Y, Hu X, Li D, Cao Z, Zhou X, Huang X, Liu Z, Chen H, Gu Y, Chi Y, Yan X, Han Q, Shen Z, Shao Z, Hu Z. Identification of a comprehensive spectrum of genetic factors for hereditary breast cancer in a Chinese population by next-generation sequencing. *PLoS One.* 2015 Apr 30;10(4):e0125571.

2) 多重がんに関する基準

二次がんを発症した患者の *TP53* 遺伝学的検査陽性症例に関する 6 文献からは Chompret 基準に該当する情報は得られなかった。

3) 希少がんに関する基準

i) 副腎皮質腫瘍

米国、カナダ、ドイツ、イギリス、ブラジル(*TP53* R337H 高頻度地区)、EU 諸国のデータベースから 10 件の研究が小児・成人の副腎皮質腫瘍患者の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する結果を報告していた。調査方法はすべて断面調査である。*TP53* 病的バリエーションの同定は DNA シークエンシングを主として実施された。ブラジルの 2 つの研究は p.R337H のみを対象領域としていた [表 14]。

TP53 病的バリエーション保持率は 4%~100%(中央値 64%)と大きな幅があった [表 14]。発症年齢 18 歳未満と 18 歳以上(一部、20 歳未満と 20 歳以上)の検討で、*TP53* 病的バリエーション保持率は、18 歳未満の保持率は 9 つの研究で 50%~100%(中央値 75%)と高かった。一方で、18 歳以上の保持率は 4 つの研究で 4%~33%(中央値 13%)であった [表 14]。

副腎皮質腺腫・診断不能例と副腎皮質がんの検討では、副腎皮質腺腫も対象としている研究が 4 件(その内 2 件はブラジルの p.R337H 高頻度地区の研究)に留まり、症例数も 2 人~9 人と少なく十分な評価が行えなかったが、p.R337H は副腎皮質腺腫でも高頻度に認められた [表 15]。

表 14. 副腎皮質腫瘍の年齢別 TP53 病的バリエント保持率

著者	発行年	対象数 (人)	国	TP53 保持率(R337H 含む) (%)		P53 保持率(R337H 含まない) (%)	
				<18 歳	≥18 歳	<18 歳	≥18 歳
Wasserman JD, et al. ¹⁾	2015	88	USA, Canada	61	—	50	—
Raymond VM, et al. ²⁾	2013	53	USA	100	6	100	6
Pinto EM, et al. ⁴⁾	2015	37	USA	68	—	52	—
Hermann LJ, et al. ⁵⁾	2012	103	Germany	—	4	—	3
Varley JM, et al. ⁶⁾	1999	13	UK	85	—	85	—
Gonzalez KD, et al. ⁸⁾	2009	21	USA	80	33	80	33
Gröbner SN, et al. ⁹⁾	2018	8	Germany など複数国	50	—	50	—
Zhang J, et al. ¹⁰⁾	2015	39	USA 中心、 複数国あり	69	—	52	—
Sandrini F, et al. ³⁾	2005	21	Sao Paulo, Brazil	75	20	—	—
Mastellaro MJ, et al. ⁷⁾	2017	55	Campinas, Brazil	100	—	—	—

表 15. 副腎皮質がん・腺腫の TP53 病的バリエント保持率

著者 発行年	対象数 (人)			TP53 保持率(R337H 含む) (%)			TP53 保持率(R337H 含まない) (%)		
	総数	がん	腺腫	総数	がん	腺腫	総数	がん	腺腫
Wasserman JD, et al. 2015 ¹⁾	88	68	—	61	61	—	39	50	—
Raymond VM, et al. 2013 ²⁾	53	53	0	8	8	—	8	8	—
Pinto EM, et al. 2015 ⁴⁾	37	17	8	68	79	75	62	65	25
Hermann LJ, et al. 2012 ⁵⁾	103	103	0	4	4	—	3	3	—
Varley JM, et al. 1999 ⁶⁾	13	11	2	85	91	59	85	91	25
Gonzalez KD, et al. 2009 ⁸⁾	21	21	0	67	67	—	67	67	—
Gröbner SN, et al. 2018 ⁹⁾	8	8	0	50	50	—	50	50	—
Zhang J, et al. 2015 ¹⁰⁾	39	39	0	69	69	—	52	52	—
Sandrini F, et al. 2005 ³⁾	21	10	9	62	80	50	—	—	—
Mastellaro MJ, et al. 2017 ⁷⁾	55	48	7	100	100	0	—	—	—

ii) 脈絡叢腫瘍

米国、カナダ、ブラジル(*TP53* R337H 高頻度地区)のデータベースから 6 件の研究が小児の脈絡叢腫瘍患者の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する結果を報告していた[表 16]。研究デザインはいずれも断面調査であった。*TP53* 病的バリエーションの同定は DNA シークエンシングが主として実施された。ブラジルの 2 研究は p.R337H のみを対象領域としていた。

TP53 病的バリエーション保持率は 17%~100%(中央値 31%)と大きな幅があった。脈絡叢がん和脈絡叢乳頭腫・非定型脈絡叢乳頭腫の検討では、*TP53* 病的バリエーション保持率は脈絡叢がんでは 6 つの研究で 25%~100%(中央値 45%)と高かった。一方で 18 歳以上の保持率は 4 つの研究で 0%であった。今回の検討では非定型脈絡叢乳頭腫は脈絡叢乳頭腫と同じ集団として検討したが、数が極めて少なく、その分類が適切であったかは明らかでない。

表 16. 脈絡叢腫瘍の *TP53* 病的バリエーション保持率(R337H 含む)

著者 発行年	地域	アウトカム	対象数			<i>TP53</i> 保持率 (R337H 含む)(%)		
			総数	がん	乳頭腫	総数	がん	乳頭腫
Gonzalez KD, et al. 2009 ⁸⁾	USA	<i>TP53</i>	9	9	—	100	100	—
Gonzali AE, et al. 2012 ¹³⁾	Los Angeles, USA	<i>TP53</i>	23	11	12	17	36	0
Tobori U, et al. 2010 ¹⁴⁾	Toronto, Canada and Los Angeles, Columbus, USA	<i>TP53</i>	24	18	6	33	44	0
Zhang J, et al. 2015 ¹⁰⁾	大部分 USA、 複数国あり	<i>TP53</i>	4	4	—	25	25	—
Seidinger AL, et al. 2011 ¹¹⁾	Campinas, Brazil	<i>TP53</i> R337H	21	13	8	29	46	0
Custodio G, et al. 2011 ¹²⁾	Curitiba, Brazil	<i>TP53</i> R337H	29	22	7	48	64	0

iii) 胎児型退形成亜型横紋筋肉腫

米国・カナダからの 1 件の研究が胎児型退形成亜型横紋筋肉腫患者の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する結果を報告していた。*TP53* 病的バリエーションの検索は DNA シークエンシングと MLPA 法が実施され、15 人中 11 人(73%)に *TP53* 病的バリエーション保持を認めた¹⁵⁾。

退形成亜型の病理型に関しての情報はないものの、横紋筋肉腫自体の *TP53* 病的バリエーション保持者に関する 1 件の報告があった。IARC *TP53* database の肉腫の *TP53* 病的バリエーション保持者を SEER database を対照として比較したところ、特に 5 歳未満の *TP53* 病的バリエーション保持者は横紋筋肉腫が OR=11.6(95%CI: 6.1-21.9)と高値であった¹⁶⁾。

文献

1. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, et al. Prevalence and functional consequence of *TP53* mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):602-9.
2. Raymond VM, Else T, Everett JN, et al. Prevalence of germline *TP53* mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E119-25.

3. Sandrini F, Villani DP, Tucci S, et al. Inheritance of R337H p53 gene mutation in children with sporadic adrenocortical tumor. *Horm Metab Res.* 2005;37(4):231-235.
4. Pinto EM, X. Chen, J. Easton, D. et al. Genomic landscape of pediatric adrenocortical tumors. *Nat Commun.* 2015;6:6302.
5. Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al. *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E476-85.
6. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. Are there low-penetrance *TP53* Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):995-1006.
7. Mastellaro MJ, Seidinger AL, Kang G, et al. Contribution of the *TP53* R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: Insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors. *Cancer.* 2017;123(16):3150-3158.
8. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1250-6.
9. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature.* 2018;555(7696):321-327.
10. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336-2346.
11. Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, et al. Association of the highly prevalent *TP53* R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil. *Cancer.* 2011;117(10):2228-35.
12. Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, et al. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline *TP53* R337H mutation in southern Brazil. *PLoSOne.* 2011;6(3):e18015.
13. Gozali AE, Britt B, Shane L, et al. Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010. *PediatrBloodCancer.* 2012;58(6):905-9.
14. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al. *TP53* alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):1995-2001.
15. Gozali Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers. *Cancer.* 2014;120(7):1068-75.
16. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer.* 2012;118(5):1387-96.

2. CQ2.

発端者と近親者に *TP53* 遺伝学的検査を行うことにより、LFS 関連がん発症を予測できるか (感度・特異度・発見率・相対リスクなど)

CQ2_1. 発症するがんを予測できるか(発見率・相対リスクなど)

CQ2_2. がん発症年齢を予測できるか(発見率・相対リスクなど)

CQ2_3. 病的バリエーション別にがん発症を予測できるか(発見率・相対リスクなど)

研究の概要

米国(MDACC^{1,5}、NCI⁶)、フランス^{7,8}、IARC データベース^{9,10}、オランダ¹¹、ブラジル(*TP53* p.R337H 高頻度地区)¹²、デンマーク¹³の 7 データベースから 13 件の研究ががん発症リスクに関する結果を報告していた[表 17]。コホートにおける *TP53* 病的バリエーション保持者(ブラジルのみ *TP53* R337H 陽性者)は、50 人から 1,219 人(平均 266、中央値 195)で、小児軟部肉腫および多重がん患者、あるいは古典診断基準、Chompret 基準、LFS-Like 基準を満たす患者家系から保持者が同定され、データベースに登録されていた。*TP53* 病的バリエーションの同定には、主としてサンガー法による DNA シークエンシングが実施された。

対象患者の経過観察期間、観察開始や終了等の定義の記載は全体的に不十分であった。3 件の研究のみ「患者登録後前向きに追跡した」と記載し、観察期間を 6.7~20 年以上と報告していた^{3,8,12}。また、定義の十分な記載なく「60 年以上」とした報告²や、定義の記載なく生存曲線を提示している研究があった。これらの研究では対象患者から病歴聴取を行い、過去の情報も加味して経過観察期間を推定評価した可能性が推察された。

TP53 病的バリエーション保持の有無によるがん発症リスクの検討では、4 件の研究で同一コホート内の *TP53* 病的バリエーション非保持者を対照群として使用^{1,3,4,12}、別の 3 件では、公的がんデータベースを利用した一般集団を病的バリエーション非保持者として比較していた^{2,10,11}。

アウトカムの把握方法は一部の研究では記載が不十分だったが、概ね診療記録、がん登録、死亡登録など既存のデータを利用して判断し、研究独自の調査は行っていなかった。ブラジルの新生児スクリーニングのコホート研究では¹²、*TP53* p.R337H 保持者を研究独自のプロトコールに基づいて臨床的に診断していた。

表 17. CQ2 の評価対象となった研究のデザイン

著者 発表年	研究国 (機関)	コホートおよび サンプルサイズ	比較対照	経過観察 期間	アウトカムの 把握	CQ2_1	CQ2_2	CQ2_3
Hwang 2003 ¹⁾	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者 107 人と近親者 3,257 人(陽 性者 63 人; うち発端者 7人)	コホート内 TP53 病 的バリエント非保 持者	不明	診療記録、死亡登 録	✓	✓	✓
Brown 2005 ²⁾	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者家族 (保持者 145 人、非保持 者 689 人)	年齢・人種をマッチ した SEER1980(一 般集団)のデータ	患者世代 44.6 年、 親世代 68.8 年、祖 父母世代 67.2 年 (前向きか不明)	診療記録、死亡登 録、電話・郵便通 信	✓	✓	✓
Wu 2006 ³⁾	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者家族 (保持者 63 人、非保持者 1813 人、不明 938 人)	コホート内 TP53 病 的バリエント陰性 者	≥20 年(具体的な 記載なし。データ ベース登録開始 後からの示唆的 記載による)	診療記録、死亡登 録	✓		
Wu 2011 ⁴⁾	米国(MDACC)	小児軟部肉腫患者・重複 がん・遺伝カウンセリング 対象者と家族(保持 者 63 人、非保持者 169 人、 不明 165 人)	コホート内 TP53 病 的バリエント非保 持者	不明	診療記録、死亡登 録	✓		
Fang 2011 ⁵⁾	米国(MDACC)	早期発症肉腫患者・多重 がん象者とその家族か ら保持者 213 人	コホート内 TP53 PIN3 多型による比 較	不明	不明			✓
Mai 2016 ⁶⁾	米国(NCI)	LFS や LFL などの患者 家系からの保持者 286 人	なし	不明	診療記録、死亡記 録	✓	✓	
Renax- Petel 2014 ⁷⁾	フランス (NCI LFS)	Chompret 基準を満たす 等のがん家系が疑われ る患者家系からの保持 者 195 人	なし	不明	不明	✓		
Bougeard 2015 ⁸⁾	フランス (大学/専門病院)	LFS が疑われる患者家 系からの保持者 415 人	なし	~20 年(前向き経 過観察期間のみ)		✓	✓	✓
Monti 2007 ⁹⁾	多国籍(IARC)	データベースに登録さ れた保持者 1,219 人	コホート内発がん 抑制メカニズムに 基づく TP53 病的バ リエント部位によ る比較	不明	データベースで の ICD コード認 識			✓
Ognjanovic 2012 ¹⁰⁾	多国籍(IARC)	IARC データベースに登 録された保持者がいる 531 家系から抽出した 保持者(肉腫患者)236 人	SEER(一般集団)の データ	不明	各データベース での ICD コード 認識	✓		✓
Ruijs 2010 ¹¹⁾	オランダ	TP53 スクリーニング基 準を満たす 180 家系(陽 性者 52 例)	オランダがん登録 (一般集団)のデー タ	不明	がん登録	✓	✓	
Custodio 2013 ¹²⁾	ブラジル、 パラナ地区	高頻度地域の新生児ス クリーニング対象者 171,649 人(陽性者 461 人; TP53 R337H)	コホート内 TP53 病 的バリエント非保 持者	最大 6.7 年(陽性 者のみ前向き)	定期診察・ホルモ ン・超音波検査	✓	✓	
Stoltze 2018 ¹³⁾	デンマーク	デンマークの全遺伝子 研究部門から集められ た保持者 50 人	なし	不明	診療記録、国の病 理登録、国のがん 登録、国の死亡記 録			✓

注釈：関連するデータが報告されている場合はチェックマーク(✓)にて示した

CQ2_1. 発症するがんを予測できるか(発見率・相対リスクなど)

MDACC(米国)^{1,4)}、NCI(米国)⁶⁾、IARC^{9,10)}、フランス^{7,8)}、オランダ¹¹⁾、ブラジル(高頻度地域の新生児スクリーニング)¹²⁾の6コホートから報告された10文献がTP53病的バリエーション陽性者のがん発症のリスクを検討していた[表18]。

LFS コア腫瘍に限定して発症率および一般集団を比較対象としたリスクを検討した結果が最も多く、累積発症率および有意なリスク上昇について同様の結果が複数の研究から報告されていた。一方、LFS コア腫瘍以外のがん種については全体的にデータが不足しており、結果の再現性は低いと判断した。例えば、消化器がん、泌尿生殖器腫瘍、血液腫瘍、肺腫瘍の一部のがん種では有意なリスク上昇を示唆する報告があったが、再現性は低く、データは限られていた。その他、小児悪性腫瘍、皮膚悪性腫瘍についても報告はあったが、データは限られていた。

対象集団、解析方法、さらには効果指標の定義には異質性があり、累積発症率(絶対指標)については経過観察期間の違いも認められた。報告されたTP53病的バリエーション保持者のがん累積発症率(時間に関する情報が含まれない点推定値のみ)、相対リスク(報告された相対指標での点推定値と信頼区間)を下記に記載する。相対リスクは追加記載がなければ、一般集団をTP53病的バリエーション非保持者の比較対象として推定した。

1. 全がん

平均経過観察期間約28年で、TP53病的バリエーション保持者のがん累積発症率(経過観察期間中に最低1種何らかのがんを発症する比率)は73.8%であった⁶⁾。

各研究では異なる解析方法と相対指標が混在し、統一性に欠いたが、TP53病的バリエーション保持者のがん発症リスク増加はての研究で有意な結果が報告されていた。一般集団との比較ではSIR=41.1(95%CI: 29.9–55.0)¹⁾、RR=4.0(95%CI: 3.3–4.8)¹¹⁾とTP53病的バリエーション保持者の有意なリスク増加が報告された。家系内コホートでのTP53病的バリエーションの有無ではRR=43.8(95%CI: 18.5–103.5)⁴⁾(女性)、RR=18.5(95%CI: 8.3–41.3)⁴⁾(男性)と有意な結果が報告され、さらに多変量解析ではOR=1075(95%CI: 358–3299)³⁾(女性)、OR=151(95%CI: 60–380)³⁾(男性)と女性のTP53病的バリエーション保持者により高いリスクが報告された。

2. LFS コア腫瘍

2.1. 軟部肉腫

TP53病的バリエーション保持者の軟部肉腫の累積発症率は14.3%⁶⁾、19.0%⁷⁾、19.6%¹⁾、26.7%⁸⁾と約2割程度の発症率が報告された。

一般集団との比較ではSIR=302.8(95%CI: 130.4–596.8)¹⁾、RR=61(95%CI: 33–102)¹¹⁾、OR=1.69(95%CI: 1.01–2.80)¹⁰⁾(ただし骨軟部肉腫合同での解析)と解析方法によりリスクの程度は異なるが、TP53病的バリエーション保持者の有意なリスク増加が報告された。また家系内コホートにおけるTP53病的バリエーション保持の有無による解析でもHR=15.7($p<0.0001$)²⁾(ただし骨軟部肉腫合同での解析)と有意な結果が報告された。

2.2. 骨肉腫

TP53病的バリエーション保持者の骨肉腫の累積発症率は6.3%⁶⁾、8.9%¹⁾、11.8%⁷⁾、15.5%⁸⁾と約10%の発症率が報告された。

一般集団との比較では SIR=289.0(95%CI: 93.1-674.4)¹⁾、RR=107(95%CI: 49-203)¹¹⁾と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。上記軟部肉腫との合同解析で同一のデータではあるが、骨軟部肉腫合同で一般集団と比し OR=1.69(95%CI: 1.01-2.80)¹⁰⁾、家系内コホートでの TP53 病的バリエント保持の有無による解析で HR=15.7(p<0.0001)²⁾と有意なリスク増加が報告された。

2.3. 閉経前乳がん

TP53 病的バリエント保持者の閉経前乳がんの累積発症率は高く、25.0%¹⁾、31.3%⁷⁾、40.9%⁶⁾、59.6%⁸⁾と報告された。

一般集団との比較では SIR=105.1(95%CI: 55.9-179.8)¹⁾、RR=6.4(95%CI: 4.3-9.3)¹¹⁾と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。

2.4. 脳腫瘍

TP53 病的バリエント保持者の脳腫瘍の累積発症率は 5.4%¹⁾、9.7%⁷⁾、13.0%⁸⁾と約 10%までが報告された。

一般集団との比較では SIR=45.0(95%CI: 9.0-131.5)¹⁾、RR=35(95%CI: 19-60)¹¹⁾と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。

2.5. 副腎皮質がん

TP53 病的バリエント保持者の副腎皮質がんの累積発症率は 1.7%⁶⁾、8.0%⁶⁾、12.3%⁷⁾、13.0%⁸⁾と約 10%までと報告された。

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエント高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で RR=2047(95%CI: 455-9212)¹²⁾(ただし論文では P<0.001 のみ報告)と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。TP53 病的バリエント保持の有無による副腎皮質がん発症予測精度は、感度=84.6%(95%CI: 54.6-98.1%)¹²⁾、特異度=99.7%(95%CI: 99.7-99.8%)¹²⁾であった。

3. その他の腫瘍

3.1. 消化器がん

TP53 病的バリエント保持者の消化器がん全体の累積発症率は 12.5%¹⁾と報告された。

3.1.1. 大腸

TP53 病的バリエント保持者の大腸がん累積発症率は 3.1%⁶⁾、3.4%⁸⁾と約 3%と報告された。

一般集団との比較では SIR=18.1(95%CI: 2.0-65.6)¹⁾(大腸のみ);SIR=45.5(9.1-133.1)¹⁾(直腸のみ)、RR=2.8(95%CI: 1-6)¹¹⁾と TP53 病的バリエント保持者の有意なリスク増加が報告された。

3.1.2. 食道

TP53 病的バリエント保持者の食道がん累積発症率は 0.6%⁸⁾と報告され、一般集団との比較では SIR=46.6(95%CI: 0.6-259.6)¹⁾と TP53 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.1.3. 膵臓

TP53 病的バリエント保持者の膵臓がん累積発症率は 1.9%⁸⁾と報告され、一般集団との比較では SIR=30.5(95%CI: 0.4-170.1)¹⁾、RR=7.3(95%CI: 2-19)¹¹⁾と TP53 病的バリエント保

持者のリスク増加傾向が報告された。

3.1.4. 肝臓

TP53 病的バリエント保持者の肝臓がん累積発症率を検討した報告はなかった。一般集団との比較では $SIR=60.7(95\%CI: 0.7-337.9)^{1)}$ 、 $RR=18(95\%CI: 2.1-64)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向が報告された。

3.1.5. 口腔

TP53 病的バリエント保持者の口腔がん累積発症率を検討した報告はなかった。一般集団との比較では $SIR=12.8(95\%CI: 0.1-71.2)^{1)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.1.6. 肛門

TP53 病的バリエント保持者の肛門がんの累積発症率は $0.3\%^{8)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.1.7. 虫垂

TP53 病的バリエント保持者の虫垂がんの累積発症率は $0.3\%^{8)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.1.8. 胃

TP53 病的バリエント保持者の胃がんの累積発症率は $2.2\%^{8)}$ と報告された。一般集団との比較では $RR=2.6(95\%CI: 0.5-7.7)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.2. 泌尿生殖器がん

TP53 病的バリエント保持者の泌尿生殖器がん全体の累積発症率は $12.5\%^{1)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.2.1. 腎細胞

TP53 病的バリエント保持者の腎細胞がんの累積発症率は $2.8\%^{8)}$ と報告された。一般集団との比較では $RR=4.4(95\%CI: 0.9-13)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.2.2. 子宮体部(内膜)

TP53 病的バリエント保持者の子宮内膜がんの累積発症率は $0.9\%^{8)}$ と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.2.3. 子宮頸部

TP53 病的バリエント保持者の子宮頸がんの累積発症率は $0.5\%^{8)}$ と報告された。一般集団との比較では $RR=2.6(95\%CI: 0.07-15)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.2.4. 卵巣

TP53 病的バリエント保持者の卵巣がんの累積発症率は $0.9\%^{8)}$ と報告されている。一般集団との比較では、 $SIR=120.5(95\%CI: 32.4-308.5)^{1)}$ 、 $RR=1.6(95\%CI: 0.04-8.7)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向が報告された。

3.2.5. 前立腺

TP53 病的バリエント保持者の前立腺がんの累積発症率は $2.0\%^{6)}$ 、 $3.7\%^{8)}$ と約 3%と報告

された。

一般集団との比較では $SIR=52.2(95\%CI: 5.8-188.7)^{1)}$ 、 $RR=0.5(95\%CI: 0.01-3)^{11)}$ とリスク増加には一定の傾向は認められなかった。

3.2.6. 膀胱

TP53 病的バリエント保持者の膀胱がんの累積発症率は 0.6%⁸⁾と報告された。一般集団との比較では、 $RR=1.1(95\%CI: 0.03-6.1)^{11)}$ とリスク増加には一定の傾向は認められなかった。

3.2.7. 精巣

TP53 病的バリエント保持者の膀胱がんの累積発症率は 0.9%⁸⁾と報告されている。一般集団との比較では、 $SIR=23.2(95\%CI: 0.3-129.1)^{1)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.3. 血液腫瘍

TP53 病的バリエント保持者の血液腫瘍全体の累積発症率は 4.6%⁷⁾と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.3.1. 白血病

TP53 病的バリエント保持者の白血病の累積発症率は 1.7%⁶⁾、4.3%⁸⁾と報告された。一般集団との比較では、 $SIR=47.3(95\%CI: 12.7-121.1)^{1)}$ 、 $RR=3.2(95\%CI: 0.4-12)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.3.2. 悪性リンパ腫

TP53 病的バリエント保持者の悪性リンパ腫の累積発症率は 2.2%⁸⁾と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.3.2.1. 非ホジキンリンパ腫

TP53 病的バリエント保持者の非ホジキンリンパ腫に限定した累積発症率を検討した報告はなかった。一般集団との比較では $RR=1.3(95\%CI: 0.03-7.1)^{11)}$ とリスク上昇については一定の傾向は認められなかった。

3.3.3. 多発性骨髄腫

TP53 病的バリエント保持者の多発性骨髄腫の累積発症率は 0.3%⁸⁾と報告された。一般集団との比較では、 $SIR=171.6(19.2-619.6)^{1)}$ と有意なリスク上昇が報告された。

3.3.4. 肺がん

TP53 病的バリエント保持者の多発性骨髄腫の累積発症率は 1.4%⁶⁾、5.6%⁸⁾、16.1%¹⁾と多様な結果が報告された。一般集団との比較では、 $SIR=38.5(95\%CI: 16.6-76.0)^{1)}$ 、 $RR=1.5(95\%CI: 0.6-3.4)^{11)}$ と *TP53* 病的バリエント保持者のリスク増加傾向は認められたが、確実な証拠はない。

3.4. 小児がん

3.4.1. 神経芽腫

TP53 病的バリエント保持者の神経芽腫の累積発症率は 0.3%⁸⁾と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.4.2. その他の小児がん

TP53 病的バリエント保持者の腎芽腫の累積発症率は 0.9%⁸⁾と報告された。一般集団と

比較した報告はなかった。

3.5. 皮膚悪性腫瘍

3.5.1. メラノーマ

TP53 病的バリエント保持者のメラノーマの累積発症率は 2.5%⁸⁾と報告された。一般集団との比較では、SIR=11.0(95%CI: 0.1-61.6)¹⁾、RR = 1.4(95%CI: 0.03-7.6)¹¹⁾とリスク増加については一定の傾向は認められなかった。

3.5.2. 皮膚がん

TP53 病的バリエント保持者の皮膚がんの累積発症率は 1.6%⁸⁾と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.6. 甲状腺がん

TP53 病的バリエント保持者の甲状腺がんの累積発症率は 0.9%⁸⁾と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.7. 中皮腫

TP53 病的バリエント保持者の中皮腫の累積発症率は 0.3%⁸⁾と報告された。一般集団との比較では、RR=9.6(95%CI: 0.2-53)¹¹⁾とリスク上昇については一定の傾向は認められなかった。

3.8. 頭頸部がん

TP53 病的バリエント保持者の頭頸部がんの累積発症率は 1.9%⁸⁾と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

3.9. 胸腺腫

TP53 病的バリエント保持者の胸腺腫の累積発症率は 0.3%⁸⁾と報告された。一般集団と比較した報告はなかった。

表 18. TP53 遺伝学的検査によるがん発症リスクのエビデンスマップ*

グループ	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR	記述・グラフ	コア腫瘍該当の有無	細分類	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR	Sens/Spec	細分類 さらに詳細な	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR	細分類 さらに詳細な	Prop/Rate	RR/HR/OR	SIR							
全がん	1	3	1	1	LFS コア腫瘍	軟部肉腫	4	3	1																
						骨肉腫	4	3	1																
						閉経前乳がん	4	1	1																
						脳腫瘍	3	1	1																
						副腎皮質がん	4	1		1															
										非 LFS コア腫瘍	消化器がん				大腸	2	1	1							
												食道	1		1										
												膵臓	1	1	1										
												肝臓		1	1										
												口腔			1										
												肛門	1												
												虫垂	1												
												胃	1	1											
											泌尿生殖器がん		1			腎細胞	1	1							
												子宮内膜		1											
												子宮頸		1	1										
												卵巣		1	1	1									
												前立腺		2	1	1									
												膀胱		1	1										
											血液腫瘍		1			精巣	1		1						
												白血病		2	1	1									
												ML		1				HL							
																MM	1		1						
										肺がん		3													
										小児がん						NB	1								
											その他		1												
					皮膚悪性腫瘍						メラノーマ	1	1	1											
												皮膚癌	1												
					甲状腺がん	1																			
					中皮腫	1	1																		
					頭頸部がん	1																			
					胸腺腫	1																			

* セル内の数字は研究数を示す。グレーのセルは統計学的に有意な発症リスクが報告されていることを示す。

HR=ハザード比; MM=多発性骨髄腫; ML=悪性リンパ腫; NB=神経芽腫; OR=オッズ比; Prop=浸透率(発症率); Rate=累積浸透率(累積発症率); RR=リスク比; SIR=標準化罹患比

CQ2_2. がん発症年齢を予測できるか(発見率・相対リスクなど)

全がん合同での解析と、LFS コア腫瘍を中心に MDACC(米国)^{1, 2)}、NCI(米国)⁶⁾、オランダ¹¹⁾、ブラジル¹²⁾、フランス⁸⁾から 6 件の研究が TP53 病的バリエーションの有無と初発がんの発症年齢の関係について報告をした[表 19]。TP53 病的バリエーション非保持者と比し保持者は有意に若年齢にて初発がんを発症したとの結果は 1 つの研究に依存し、エビデンスとしては不足しており、結果の再現性は低いと判断した。

1. TP53 病的バリエーション保持者の年代別累積発症率

1.1. 2 歳以下

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエーション高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で、2 歳までの副腎皮質腫瘍の累積発症率は 0.7%¹²⁾と報告された。

1.2. 5 歳以下

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエーション高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で、5 歳までの副腎皮質腫瘍の累積発症率は 2.2%¹²⁾と報告された。

1.3. 20-29 歳

全がん合同での累積発症率は 12%(発症率のみで比較・検定データなし)¹⁾と報告された。

1.4. 30-39 歳

全がん合同での累積発症率は 35%(発症率のみで比較・検定データなし)¹⁾と報告された。

1.5. 40-49 歳

全がん合同での累積発症率は 52%(発症率のみで比較・検定データなし)¹⁾と報告された。

1.6. 50-59 歳

全がん合同での累積発症率は 80%(発症率のみで比較・検定データなし)¹⁾と報告された。

1.7. 累積 50%発症年齢

全がん合同で男性 46 歳、女性 31 歳(比較・検定データなし)^{a)6)}と報告された。

1.8. 累積 100%発症年齢

全がん合同で男女ともに 70 歳(比較・検定データなし)^{a)6)}と報告された。

1.9. 時間生存曲線解析

全がん合同による解析で TP53 病的バリエーション非保持者と比し、保持者の初発がん発症年齢は有意に低かった(数量的報告なし)。SEER による一般集団との比較では、男性では若年者^{b)}のキャリアでは最高 133 倍のリスク増、高齢者のキャリアでは 15 倍のリスク増、女性では若年者では 165 倍のリスク増、高齢者では 26 倍のリスク増と報告された²⁾。

ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエーション高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査で、副腎皮質腫瘍の発症率は病的バリエーション非保持者と比し、保持者の発症が有意に高いと報告された¹²⁾。

Kaplan-Meier 曲線にて女性乳がん(40 歳のハザードが最高で 70 歳での累積発症が 85%)、軟部肉腫(70 歳での累積発症率が女性で 30%、男性で 40%)、脳腫瘍(70 歳での累積発症率が女性

a: LFS 関連がん 9 種類および全がん合計の 17 歳まで、18~29 歳まで、30~44 歳まで、45 歳以降の発症数が報告されている。また、2 番目に発症するがんの年齢も追加的に検討した。

b: 「発端者、その父母・祖父母世代を相対リスクが最大になるように分割して若年・高齢と定義した」と報告あり。

で 20%、男性で 30%)、骨肉腫(0 歳での累積発症率が男女ともに 10%)と報告された⁶⁾。

2. 発症年齢

2.1. TP53 病的バリエント保持者の初発がん発症平均年齢

TP53 病的バリエント保持者は全がん合同解析で 34.2 歳(範囲：11 か月～69 歳、比較・検定データなし)¹¹⁾と報告された。

TP53 病的バリエント保持者は全がん合同解析で 24.9 歳(中央値 27 歳、比較・検定データなし)⁸⁾と報告された。

表 19. TP53 遺伝学的検査によるがん発症年齢の予測*

がん分類	累積発症率									発症年齢 平均年齢
	2歳以下	5歳以下	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	累積50%発症	累積100%発症	時間生存曲線解析	
全がん			1	1	1	1	1	1	1	2
副腎皮質がん	1#	1#							1#	
女性乳がん									1	
軟部肉腫									1	
脳腫瘍									1	
骨肉腫									1	

*：数字は研究数を示す。グレーのセルは統計学的に有意な結果が報告されていることを示す。

#：ブラジルの TP53 p.R337H 病的バリエント高頻度地域での新生児を対象とした TP53 遺伝学的検査からの結果。

CQ2_3 : TP53 遺伝学的検査による病的バリエーション別の LFS 関連がんの発症予測

米国 MDACC^{1,2,5}、IARC^{9,10}、フランス⁸、デンマーク¹³の4データベースを使用した7件の研究で病的バリエーション別(遺伝子型と表現型)に関する検討が報告された。結果は後方視的な検討であり、事後的・網羅的解析等から得られる陽性所見選択報告の可能性にも注意が必要である。ミスセンスバリエーションの有無、ドミナントネガティブの有無が主に検討されたが、定義・解析方法は多様であり、エビデンスの集中度・再現性の評価は難しい。下記の統計学的に有意と報告された結果は単一の研究に依存しており、いずれのエビデンスも不足しており、結果の再現性は低いと判断した。

1. がん発症率[表 20]

1.1. バリエーション別

1.1.1. ミスセンスバリエーション対ナンセンスバリエーション

全がん発症率では発症率の違いは観察されなかった^{1,2)}。

各種がんの発症率に違いは観察されなかった(詳細データ報告なし)¹⁾。

1.1.2. DNA 結合部位のミスセンスバリエーション

横紋筋肉腫・骨肉腫が(他の肉腫と比較して)高頻度だった¹⁰⁾。

1.1.3. DNA 結合部位以外のミスセンスバリエーション

横紋筋肉腫が(他の肉腫と比較して)低頻度だった(統計学的有意性は報告なし)¹⁰⁾。

平滑筋肉腫、脂肪肉腫が(他の肉腫と比較して)高頻度だった(統計学的有意性は報告なし)¹⁰⁾。

1.1.4. 発がん抑制機能^{c)}に対するバリエーションに着目したグルーピング

軟部肉腫、骨肉腫、乳がんではグループ間に統計学的に有意な発症率の差が観察されたが、副腎皮質がん、血液腫瘍、肺気管支がん脳腫瘍では差は観察されなかった⁹⁾。

1.2. 特異的なもの

1.2.1. TP53 PIN3 多型(欠失、挿入)^{d)}

発症がんの種類に違いは観察されなかった⁵⁾。

1.3. コドンの異常

1.3.1. コドン 273 の異常

横紋筋肉腫の発症が(他の肉腫と比較して)高い傾向が観察されたが統計学的に有意な結果ではなかった¹⁰⁾。

1.3.2. コドン 245 の異常

脂肪肉腫の発症が(他の肉腫と比較して)高い傾向が観察された(統計学的有意性は報告なし)¹⁰⁾。

1.3.3. コドン 282 の異常

脂肪肉腫が(他の肉腫と比較して)高頻度に発症する傾向が観察された(統計学的有意性は報告なし)¹⁰⁾。

c: p21/WAF1、MDM2、BAX、14-3-3j、p53AIP1、GADD45、NOXA、p53R2 の 87 つの機能に着目。ミスセンスバリエーションで機能の「重症欠損」(正常型の<25%)、機能の「部分欠損」(正常型の≥25%)、ミスセンス以外のバリエーションは「その他欠損」の3つにグループ分けされた。

d: 欠失型ホモ接合とそれ以外(欠失型と挿入型のヘテロ接合または挿入型のホモ接合)の2グループに分類された。

1.3.4. コドン 337 または 344 のどちらかの異常

平滑筋肉腫が(他の肉腫と比較して)統計学的に有意に高頻度で発症した(OR=10.1; CI: 2.4-29.9; P=0.00003)¹⁰⁾。

1.3.5. コドン 220、275、282、334 を合同解析^{e)}

肉腫が(他のがんと比較して)統計学的に有意に高頻度で発症した(OR=3.1; CI: 1.5-6.4; P=0.00003)¹⁰⁾。

表 20. TP53 遺伝学的検査による病的バリエント別の LFS 関連がんの発症予測*

がん分類	バリエント別				コドン別バリエント					その他
	ミスセンス変異対ナンセンスバリエント	DNA 結合部位のミスセンスバリエント	DNA 結合部位以外のミスセンスバリエント	発がん抑制機能グルーピング	273	245	282	337 ~ 334	220' 275' 282' 334	
“全がん”	1									
“各種がん”	1									1
軟部肉腫				1						
骨肉腫				1						
乳がん				1						
副腎皮質がん				1						
血液腫瘍				1						
肺・気管支がん				1						
脳腫瘍				1						
肉腫組織別詳細		1	1		1	1	1	1	1	

* 数字は研究数を示す。詳細な分類の定義については本文参照。グレーのセルは統計学的に有意な結果が報告されていることを示す。

2. 初発がん発症年齢[表 21]

2.1. バリエント別

2.1.1. ミスセンスバリエントとその他のバリエント

全がん種を合同して発症年齢(23.8 歳 対 27.0 歳)に統計学的に有意な差は観察されなかった⁸⁾。

2.1.2. ミスセンスバリエントと機能欠失となるバリエント^{f)}

全がん種を合同して発症年齢(23.8 歳 対 28.5 歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0354)⁸⁾。

e: 全コドンに変異がある場合かどれか最低 1 つのコドンの変異かなど検討された詳細不明。

f: フレームシフト、欠失挿入、ナンセンス、ゲノム再編成

2.1.3. ミスセンスバリエントとゲノム再編成

全がん種を合同して発症年齢(23.8歳 対35.8歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0042)⁸⁾。

2.1.4. ドミナントネガティブミスセンスバリエントとその他のバリエント

全がん種を合同して発症年齢(21.3歳 対27.0歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0121)⁸⁾。

ドミナントネガティブの有(DBD 内のミスセンス変異)と無(DBD 外のミスセンス変異またはミスセンス変異以外の変異)では発症年齢に差がある証拠はなかった(平均 25.9歳 対28.7歳、p=0.65 (Log-rank 検定か?))¹³⁾。

2.1.5. ドミナントネガティブミスセンスバリエントと機能欠失となるバリエント^{o)}

全がん種を合同して発症年齢(21.3歳 対28.5歳)では統計学的に有意な差が観察された(P=0.0042)⁸⁾。

2.1.6. ドミナントネガティブミスセンスバリエントとゲノム再編成

全がん種を合同して発症年齢(21.3歳 対35.8歳)に統計学的に有意な差が観察された(P=0.0008)⁸⁾。

2.1.7. バリエントの種類^{g)}

肉腫の発症年齢に違いは観察されなかった¹⁰⁾。

2.2. 特異的なもの

2.2.1. TP53DNA 結合部位内と部位外のバリエント

全がん種を合同して発症年齢に統計学的に有意な差は観察されなかった⁸⁾。

2.2.2. TP53 PIN3 多型(欠失、挿入)^{b)}

全がん種を合同して初発平均年齢に違いは観察されなかったが、時間生存解析では欠失型ホモ接合の初発がん発症が遅くなる傾向(性に関する層別化解析では男性のみ同様の結果)が観察された⁵⁾。

2.3. コドン別バリエント^{h)}

2.3.1. コドン 175 のバリエント

肉腫発症年齢の若年化と関連があった¹⁰⁾。

2.3.2. コドン 220 のバリエント

肉腫発症年齢の若年化と関連があった¹⁰⁾。

g: ミスセンス、ナンセンス、フレームシフト等

h: 肉腫の「ホットスポット」(5%以上の頻度が確認されたバリエント)はコドン 273-248-282-175 の4か所であった。結果の報告は175と220のみ。

表 21. TP53 遺伝学的検査による病的バリエント別の LFS 関連がん(初発がん)の発症年齢予測*

がん分類	バリエント別							コドン別バリエント		その他	
	ミスセンスバリエントとその他のバリエント	ミスセンスバリエントと機能欠失となるバリエント	ミスセンスバリエントとゲノム再編成	DNミスセンスバリエントとその他のバリエント	DNミスセンスバリエントと機能欠失	DNミスセンスバリエントとゲノム再編成	バリエントの種類	175	220	TP53 DNA 結合部位内と部位外	TP53 PIN3 多型
“全がん”	1	1	1	2	1	1				1	1
肉腫組織別詳細							1	1	1		

* 数字は研究数を示す。詳細な定義については本文参照。グレーのセルは統計学的に有意な結果が報告されていることを示す。

DN=ドミナントネガティブ

文献

1. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *American journal of human genetics*. 2003;72(4):975-983.
2. Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC. Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Human genetics*. 2005;118(3-4):489-498.
3. Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer research*. 2006;66(16):8287-8292.
4. Wu CC, Krahe R, Lozano G, et al. Joint effects of germ-line *TP53* mutation, MDM2 SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. *Human genetics*. 2011;129(6):663-673.
5. Fang S, Krahe R, Bachinski LL, Zhang B, Amos CI, Strong LC. Sex-specific effect of the *TP53* PIN3 polymorphism on cancer risk in a cohort study of *TP53* germline mutation carriers. *Human genetics*. 2011;130(6):789-794.
6. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673-3681.
7. Renaux-Petel M, Sesboue R, Baert-Desurmont S, et al. The MDM2 285G-309G haplotype is associated with an earlier age of tumour onset in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Familial cancer*. 2014;13(1):127-130.
8. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(21):2345-2352.
9. Monti P, Ciribilli Y, Jordan J, et al. Transcriptional functionality of germ line p53 mutants influences cancer phenotype. *Clinical cancer research*. 2007;13(13):3789-3795.
10. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer*. 2012;118(5):1387-1396.
11. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. *TP53* germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *Journal of medical genetics*. 2010;47(6):421-428.
12. Custodio G, Parise GA, Kiesel Filho N, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(20):2619-2626.
13. Stoltze U, Skytte AB, Roed H, et al. Clinical characteristics and registry-validated extended pedigrees of germline *TP53* mutation carriers in Denmark. *PloS one*. 2018;13(1):e0190050.

3. CQ3.

発端者と近親者に TP53 遺伝学的検査を行う不利益はあるか

CQ3_1. 偽陰性、偽陽性

CQ3_2. 心理的影響

CQ3_1. 偽陰性、偽陽性

CQ2 で検討した検査精度に基づくと、同様に、古典的 LFS 診断基準の偽陰性(TP53 病的バリエーション保持者の見逃しリスク)は 60~75%程度、偽陽性(TP53 病気バリエーション非保持者への不要な TP53 遺伝学的検査の実施)は 5%以下であった[表 8]。一方、Chompret 基準の偽陰性、偽陽性は version により異なる[表 8]。偽陽性はいずれの version でも、30%以上であった。2015 年版では、偽陰性が改善し、偽陽性 35.5%となった。

CQ3_2. 心理的影響

TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響について、TP53 病的バリエーション保持者本人、またはその家族・親類を対象とした研究が 6 件あった[表 22]。5 件は心理的影響に対する断面調査であり、1 件は、TP53 遺伝学的検査に対する不安解消の判断支援ツールの効果を検証するための調査であった。

代表的な欠点・否定的な内容としては、陽性判定に対する負の感情(恐れ、不安、悩み、心配、うつ状態)、血液検査に伴う肉体的苦痛、検査に伴う時間的負担、保険加入のしにくさ、高額な検査費用の負担、ローンの借りにくさ、がんに対する負の感情(苦悩、不安、心配、未経験のこと)があった[表 23]。

同様に、代表的な利点・肯定的な内容としては、自分の遺伝子に対する理解深まる(知る必要性がある、なぜがんになったか理解が深まる)、疾病の予防に対して努力に向かう、不安が軽減する、生きる力が増してくる、家族に対して利点がある(他の親族にもリスクを伝えられる)、医学研究に貢献できることがあった[表 23]。

なお、遺伝的カウンセリングを受けた者は、大半が満足していた。また、映像教材を用いた判断支援ツールを利用することで、TP53 遺伝学的検査に対して、知識の向上や、がんを発症することへの心配が減少することが示された。

表 22. TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響の研究の概要

著者 発行年	研究対象者・募集など	対象者数	主な項目	研究デザイン	国	場所	時期
Alderfer MA, et al. 2017 ¹⁾	小児のための遺伝学的検査に関する親の意志決定を調べるより大きな研究に参加した家系から募集(親研究では、少なくとも家族の1人に22歳より前にTP53遺伝学的検査を求められた家系を対象→親研究の終了後、12歳~25歳に成長した子がいる家系に参加依頼)	LFS 本人 12人	検査の利益、不利益	インタビュー、質的記述的研究	米国	1. The Children's Hospital of Philadelphia, 2. The Hospital for Sick Children, 3. Dana-Farber Cancer Institute, 4. Huntsman Cancer Institute, 5. The National Cancer Institute Clinical Genetics Branch, 6. Texas Children's Hospital, 7. Stanford University	2012年~2013年にかけて7施設から収集(親研究参加者の一部)
Lammens CR, et al. 2010 ²⁾	9つの family cancer clinic、DNA laboratory of the Netherlands Cancer Instituteの大きな断面調査研究の一部から、TP53変異がある18家系を選択(兆候出現前のリスクが50%以上の者)	LFS 家系・親族 142人	苦悩(distress)、心配(worry)、遺伝子カウンセリング受診率、遺伝学的検査受診率	自記式の質問票	オランダ	9つの family cancer clinic、DNA laboratory of the Netherlands Cancer Instituteの大きな断面調査研究の一部	2006年8月~2008年2月に家族の人々を募集
Peterson SK, et al. 2008 ³⁾	以前にM.D.アンダーソンがんセンターのLFSの遺伝学的検査に関する研究に参加した15家系、135人。適格基準は、18歳以上で英語を話し、p53変異のリスクが25%か50%の人々。135人のうち、遺伝子カウンセリング・遺伝学的検査の研究に参加した群92人、参加しなかった群43人。	LFS 家系・親族 92人	苦悩(distress)、自己効力感の低さ	アンケート調査、断面調査	米国	The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	不明
Peters JA, et al. 2016 ⁴⁾	LFS本人、およびその家族を登録。参加者66人がベラスライン調査 Colored Eco-Genetic Relationship Map (CEGRM)を完了、59人がBSI-18を完了した。	LFS 本人とその家系・親族 66人/59人	社会支援、うつ、不安、	アンケート調査、CEGRMインタビュー調査、ミックス法	米国	The National Cancer Institute - LFS study	ベラスライン調査 2011年~2014年8月
Alderfer MA, et al. 2015 ⁵⁾	TP53遺伝学的検査対象となる小児(22歳未満)がいる親を調査(子供に遺伝学的検査を受けさせるか親の判断に伴う調査)	調査母数は172家系、インタビュー回答は27人	診断目的(本人症状あり)、予測目的(家族歴のみで本人症状なし)の検査の受け入れ	アンケート調査、インタビュー調査	米国	1. The Children's Hospital of Philadelphia(CHOP), 2. The Hospital for Sick Children at the University of Toronto, 3. Dana-Farber Cancer Institute, 4. Huntsman Cancer Institute, 5. the National Cancer Institute Clinical Genetics Branch, 6. Texas Children's Hospital, 7. Stanford University	不明
Peterson SK, et al. 2006 ⁶⁾	以前にM.D.アンダーソンがんセンターのLFSの遺伝学的検査に関する研究に参加した13家系57人の成人(18歳以上で、英語を話し、25%以上のリスクがある者)	LFS 家系・親族 57人	検査の受け入れ、うつ、心配、リスク認知、自己効力感	映像教材による判断支援ツールの使用前後で心理的影響を調査	米国	University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (MDACC)	不明

表 23. TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響

著者 発行年	調査の概要	肯定的内容	否定的内容
Alderfer MA, et al. 2017 ¹⁾	LFS 家系で TP53 遺伝学的検査を求められた子(本人が成長して12歳~25歳になった者)12人を対象にインタビューを実施	1. 小児に検査を実施すべき 12/12(100%)、 2. 厳格な基準の基で実施すべき 6/12(50%)、 3. リスクステータス/遺伝子傾向の理解 12/12(100%)、 4. 疾病予防の努力に向かう 11/12(92%)、 5. 不安の軽減/(生きる)力の増加 6/12(50%)、 6. 家族の利点のため 4/12(33%)、 7. 医学研究への寄与 2/12(17%)	1. 陽性判定に伴う負の感情 7/11(64%)、 2. 血液検査に伴う肉体的苦痛 4/11(36%)、 3. 時間の消費 1/11(9%)、 4. 保険加入のしにくさ 1/11(9%)、 5. 高額である 1/11(9%)
Lammens CR, et al. 2010 ²⁾	TP53 変異がある 18 家系(検査前・兆候出現前 50%以上のリスク)142人のカウンセリング受診率、検査受診率、不安、苦悩、生活の質を調査。	1. 事前確率 50%と推定された 119 人(キャリアと推定された 23 人を除外)のうち、71/119 人(60%)は遺伝的カウンセリングを受診、65/71 人(92%)は遺伝学的検査を受診した。 2. 遺伝的カウンセリングと遺伝学的検査を受けた 52 人において、遺伝的カウンセリングに対して、44%は満足、54%は大変満足と回答した。	1. 遺伝学的検査を受けなかった(まだ受けていない)理由は、ローン担保や生命保険の加入(24%)、結果に対する恐れ(24%)、遺伝学的検査の利益を見出せない(18%)だった。22%(4/18 人)は、未来に近い将来遺伝学的検査を受けるつもり、45%は未定、33%は受けないと回答した。 2. LFS に関する苦悩(distress)では、女性(オッズ比 4.3; 95% CI, 1.1 to 17.0)、社会的支援の不足(オッズ比 1.3; 95% CI, 1.0 to 1.5)が関連していた。 3. LFS に関する心配(worry)では、がんになるという高いリスク認識が関連していた。 4. SF-36 では、肉体的苦痛以外では、キャリア群、リスク 50%群、非キャリア群に有意差はみられなかった。
Peterson SK, et al. 2008 ³⁾	遺伝子カウンセリング・遺伝学的検査の研究に参加した群 92 人で、心理・社会的指標を調査	記載なし	不利益の関連要因を解析。がん特異的な苦悩(distress)と関連した要因は、生活の質の低さ、p53 変異があることに由来するリスクの認識(perceived risk)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)、がんが影響する 1 親等の人数であった。陽性判定に対する対処における自己効力感の低さと関連した要因は、がんに対する大きな心配(worry)、p53 検査の判断の葛藤(conflict)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)であった。
Peters JA, et al. 2016 ⁴⁾	BSI-18、Individual Information Questionnaires(HQ)、社会的支援とうつ(depression)、不安(anxiety) ※ BSI-18 は、高得点ほど悩みが多い(more distress)	記載なし	1. 家族と友人の感情への支援と身体化・具現化(somatization)には負の相関があった($r=-0.90$, $p=0.016$, $n=36$)。 2. 高齢(年齢)とうつ状態(depression)には負の相関があった($r=0.25$, $p=0.05$, $n=59$)。 3. TP53 変異の有無で不安(anxiety)に有意差があった($p=0.029$)。 4. TP53 変異者では、有意差はないが、友人からの 4 つの支援(宗教、情報、触知、感情)と不安には正の相関があった($r=0.32$, $p=0.059$)。
Alderfer MA, et al. 2015 ⁵⁾	診断的検査と予測的検査を受け入れる割合を調査。(診断的検査: 小児に遺伝的症候・兆候がみられる場合に検査、予測的検査: 小児は無症状で家族に特異的な症状がみられる場合に検査)	(1)検査の受け入れについて、159/172 家系(92%)が TP53 遺伝学的検査を受入れると回答した。種類別では、TP53 遺伝学的検査を受入れる割合は、診断目的の検査では 137/144 家系(95%)で、予測目的の検査 22/28 家系(79%)よりも優位に高かった($P=0.008$)。 (2)インタビューに参加した 39 家系の結果による検査の利益に該当するものは、 1.「小児の健康増進」予測検査:11/12(92%) 診断検査:17/27 (63%) ($p=0.12$)、 2.「知る必要性がある」予測検査: 11/12(92%) 診断検査:17/27(63%)($p=0.12$)、 3.「なぜがんになったかを理解」予測検査: 1/12 (8%) 診断検査:22/27(81%)($p<.001$)、 4.「他の親族にリスクを示す」予測検査: 4/12 (33%) 診断検査:18/27(67%)($p=.08$)、 5.「研究で他の人のためになる」予測検査: 2/12(17%) 診断検査:10/27(37%)($p=.28$)。	検査の不利益に該当するものは、 1. 「心理社会的な関心」予測検査: 9/12(75%)診断検査:14/27(52%)($p=0.29$)、 2. 「プライバシー/保険会社」予測検査: 8/12(67%) 診断検査:7/27(26%)($p=.03$)
Peterson SK, et al. 2006 ⁶⁾	映像教材の判断支援ツールを利用することで、遺伝子カウンセリングや遺伝学的検査を受けるかどうか(心理的影響)を評価	ロジスティクス回帰分析の結果より、映像教材の判断支援ツールを利用する前後で、「検査の受け入れの葛藤(受けるかどうか)」は、オッズ比 0.17(0.04-0.65, $P=0.01$)と有意に減少した。同様に、「がんを発症する心配」、「知識」の平均スコアは男女とも改善し($p<0.001$)、「うつ状態」の平均スコアは男性で有意に改善した($p<0.05$)。	記載なし

文献

1. Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, Zelle K, Valdez J, Mandrell B, Ford CA, Nichols KE. Should Genetic Testing be Offered for Children? The Perspectives of Adolescents and Emerging Adults in Families with Li-Fraumeni Syndrome. *J Genet Couns*. 2017 Oct;26(5):1106-1115.
2. Lammens CR, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, Ruijs MW, van Os TA, Spruijt L, Gómez García EB, Kluij I, Nagtegaal T, Verhoef S, Bleiker EM. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3008-14.
3. Peterson SK, Pentz RD, Marani SK, Ward PA, Blanco AM, LaRue D, Vogel K, Solomon T, Strong LC. Psychological functioning in persons considering genetic counseling and testing for Li-Fraumeni syndrome. *Psychooncology*. 2008 Aug;17(8):783-9.
4. Peters JA, Kenen R, Bremer R, Givens S, Savage SA, Mai PL. Easing the Burden: Describing the Role of Social, Emotional and Spiritual Support in Research Families with Li-Fraumeni Syndrome. *Genet Couns*. 2016 Jun;25(3):529-42.
5. Alderfer MA, Zelle K, Lindell RB, Novokmet A, Mai PL, Garber JE, Nathan D, Scollon S, Chun NM, Patenaude AF, Ford JM, Plon SE, Schiffman JD, Diller LR, Savage SA, Malkin D, Ford CA, Nichols KE. Parent decision-making around the genetic testing of children for germline *TP53* mutations. *Cancer*. 2015 Jan 15;121(2):286-93.
6. Peterson SK, Pentz RD, Blanco AM, Ward PA, Watts BG, Marani SK, James LC, Strong LC. Evaluation of a decision aid for families considering p53 genetic counseling and testing. *Genet Med*. 2006 Apr;8(4):226-33.
7. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, Kluij I, Sijmons RH, Aalfs CM, Wagner A, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Meijers-Heijboer H, Ten Kate LP, Menko FH, van 't Veer LJ. *TP53* germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet*. 2010 Jun;47(6):421-8.
8. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
9. Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR. *TP53* and *CDKN1A* mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. *Fam Cancer*. 2017 Apr;16(2):243-248.
10. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugieres L, Chompret A, de Paillerets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaiti-Pellie C, Frebourg T; French LFS working group. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. 2008 Aug;45(8):535-8.

4. CQ4.

発端者と近親者にサーベイランスを行うことにより、がん罹患率・がん死亡率・全死因死亡率を減らせるか

CQ4_1.

がんに対するサーベイランスの精度は測定できるか

(感度・特異度の代替指標としてがん検出率、陽性率、陽性反応率)

1) 研究の概要

全部位あるいは特定部位の進行がん罹患をアウトカムとしたサーベイランス評価研究は行われていなかった。ベースライン報告あるいは短期サーベイランスの結果として、がん検出数、要精検者数を示した研究は、個別研究 10 件、メタアナリシス 1 件であった[図 3]。この他、オランダやカリフォルニア州立大学からのサーベイランス報告であったが、詳細情報は不明なことから除外した。

各研究のデザインおよびアウトカムを[表 24]に示した。サーベイランスの方法は施設ごとに異なり、単一の検査だけではなく、複数の臓器をターゲットとした複数の検査が併用して行われている。多くの機関が主として行っているのは、全身 MRI であり、メタアナリシスの対象も全身 MRI に限定している。この他、脳 MRI、乳房 MRI、PET/CT、腹部超音波が行われていた。多くの研究は、サンプルサイズは 50 人以下であり、追跡期間も 2 年以下に留まっている。対象者は TP53 病的バリエーション保持者が条件であり、一部の研究では治療中あるいは経過観察中の悪性病変を有する患者を含んでいた。対象年齢は研究により異なり、未成年に限らず高齢者も含む成人も対象としていた。TP53 病的バリエーション保持者は一般の健常集団に比べがん有病率が高いことから、がん検出率、検査陽性率も高い。しかし、報告はそこに留まり、有効性評価について信頼性にある研究結果は得られていない。

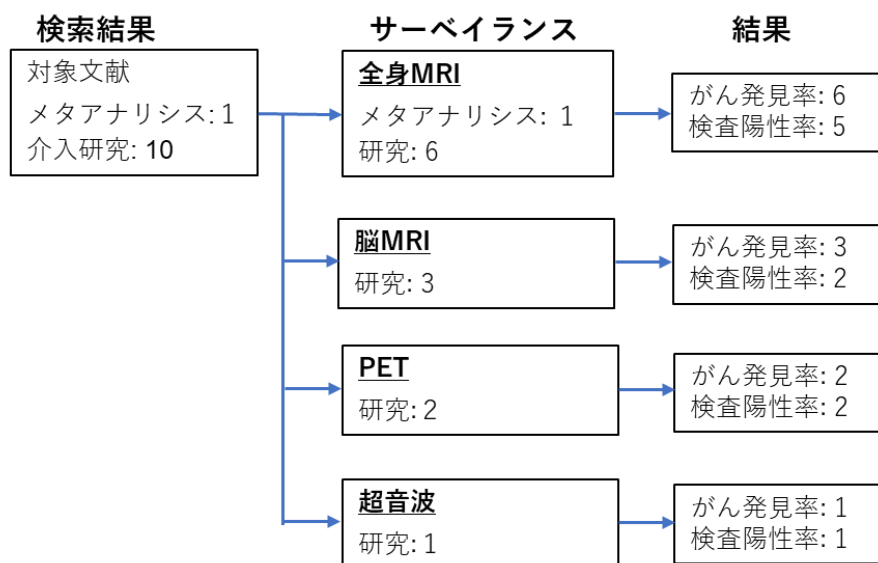


図 3. LFS サーベイランスのエビデンスマップ

表 24. サーベイランス研究の概要(PET/CT を除く)

著者、発行年	Villani 2016 ²⁾	Mai 2017 ³⁾	Bojadzieva 2018 ⁴⁾	O'Neill 2017 ⁵⁾	Saya 2017 ⁶⁾	Paixão 2018 ⁸⁾	Ballinger 2017 ⁷⁾	Custódio 2013 ⁹⁾
国	カナダ (トロント)	米国 (NCI)	米国 (MD Anderson)	米国 (Dana-Farber Institute)	英国	ブラジル	6 か国 13 施設	ブラジル
対象数(人)	59	116	53/35	20	44	59	578	346
方法	多項目 (含全身 MRI)	多項目 (含全身 MRI)	全身 MRI, 脳 MRI	全身 MRI + 臨床検査	全身 MRI	全身 MRI	全身 MRI	腹部超音波
研究デザイン	ランク 2	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	—	ランク 2
アウトカム	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5	ランク 5
Screening round	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)	Prevalence screen	Prevalence screen	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)	Prevalence screen	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)	Prevalence screen	Prevalence screen/ Incidence screen(識別不可)
比較対照	あり (サーベイランス非参加)	なし	なし	なし	あり (健常者)	なし	なし	あり (サーベイランス非参加)
対象年齢	最終フォローアップ時年齢 (死亡時年齢) サーベイランス参加群 (10.9-30.0)	中央値 37.6 歳 (3-68)	全年齢	平均 11 歳 (1-15)	平均 38 歳 (19-58)	38 歳(2-71)	平均 33.2 歳	新生児~15 歳 未満
対象 (既発症がんの除外条件)	除外規定なし	6 か月以上前にがんの治療を完了している場合は適応	1)積極的治療から少なくとも 1 年以上経過 2)手術から 6 か月経過	治療後少なくとも 6 か月の寛解状態	過去 5 年間以内の発症は除外	過去 4 か月以内治療あり	除外規定なし (10/14 規定なし、4 件規定あり)	R337H 陰性
既発症がんの割合 (%)	サーベイランス参加群: 13%(5/40) サーベイランス非参加群: 20%(10/49)	61.2% (71/116)	68% (43/53)	20%(5/20)	41%(18/44)	45%(27/59)	—	—
追跡期間	中央値 32 か月 (12-87)	中央値 3.8 年 (6 か月-54 年)	中央値 16 か月 (5.5-24.5)	3 年(0.08-4 年)	不明	最大 55 か月	—	—
検査陽性率 (%)	不明	全身 MRI: 27.5% (32/116)	全身 MRI: 58.5% (31/53) 脳 MRI: 28.6% (10/35)	全身 MRI: 37.8% (20 人 45 回検査 17 件陽性)臨床検査 0	36.4	Prevalence screen 11.8% Incidence screen 6.7%	29.9	不明
がん発見率 (%)	13.6%	4.3%	全身 MRI: 15.1%(8/53) 脳 MRI: 8.6%(3/35)	2.2%(1/45)	9.1%	Prevalence screen 3.4% Incidence screen 1.7%	6.7%	2.0%(7/346)
鎮静	記載なし	記載なし	記載なし	55%(11/20)	なし (成人対象)	5.1%(3/59) 初回のみ	—	記載なし
鎮静合併症	記載なし	記載なし	記載なし	5%(1/20) paresthesia	—	なし	—	記載なし
備考	PM1124_79	PM1124_6	PM112_13	PM112_63	PM1124_50	追加	PM112_10	追加

2) 多項目検査

トロント研究、NCI 研究は複数検査を行っているが、米国の Dana Faber と MD Aderson の研究では一部の検査を追加していた。また、letter で除外したブラジル研究でも複数検査を行っていた。

i) トロント研究^{1,2)}

TP53 病的バリエーション保持者を対象とした研究の中でも最も追跡期間が長い。また、多くの研究はサーベイランスを行うワンアームの研究だが、サーベイランス非参加群を比較対照とし、がん検出率、生存率を報告している。

本研究は、リクルートの対象病院とリクルートと追跡の時期は示されているが、適応・除外基準は明確に示されていない。発端者と近親者が対象に含まれているが、発端者の治療経過との関連は不明であり、原疾患治療中の患者が含まれている可能性が高い。また、サーベイランス参加群とサーベイランス非参加群の振り分けは、患者本人がサーベイランスに参加するか否かによる。当初のサーベイランス非参加群 49 人のうち、19 人(38.8%)がサーベイランス参加群に移行している。

トロント研究の複数検査によるがん検出率は 13.6%と高い。がん検出率は、全追跡期間を含んでおり、Prevalence Screen と Incidence Screen は識別されておらず、がん検出率は追跡期間の累積がん検出率となっている。累積がん検出率が高い原因は、複数検査を行っていることと追跡期間が長いことの両者が影響している。しかし、ベースラインの結果を対象としているメタアナリシス研究をみても、トロント研究のがん検出率は平均よりも高い。従って、有病率そのものも高い集団を対等としている可能性もある。一方、複数検査の検査陽性率、個別検査の受診者数・検査陽性率・がん検出率は報告されていない。教科書的には、複数検査を行うことにより検査陽性率は増加する。本研究では複数検査を行っており、検出された病変がどの検査で発見されたか提示されているが、各検査の検査陽性率も同様に示されていない。悪性病変の約 30%は全身 MRI、約 20%は脳 MRI により検出されている。一方、良性病変は脳 MRI、診察、血液検査により発見されている。

サーベイランス参加群 40 人から 8 人(17.5%)、サーベイランス非参加群 49 人からは 43 人(87.8%)に悪性病変が検出されている。サーベイランス参加群の悪性病変検出はサーベイランス非参加群に比べてかなり低く、悪性病変検出の相対リスクは 0.30(95%CI:0.17-0.56)である。一方、サーベイランス参加群のがん死亡の相対リスク 0.11(95%CI:0.03-0.45)であった。本来であれば、サーベイランスを行うことで、サーベイランス非参加群に比べより多くのがんが早期に見つかりがん死亡が回避されることが期待される。しかし、本研究ではサーベイランス参加群からのがん検出はサーベイランス非参加群より低く、その結果、がん死亡が少ない。サーベイランス参加群により健康状態の良好な TP53 病的バリエーション保持者が、サーベイランス非参加群より重症度が高い病変が含まれている可能性を示している[表 25]¹⁾。すなわち、サーベイランス参加は任意であることから、self-selection bias の影響が大きいと考えられる。

表 25. トロント研究の結果

ITT	サーベイランス参加群	サーベイランス非参加群
総数	40	49
病変保有者総数	12	43
悪性病変保有数(%)	8(17.5)	43(87.8)
相対リスク(95%CI)	0.30(0.17-0.56)	1(reference)
悪性以外の病変のみ保有数(%)	4(10.0)	1(2.0)
死亡数(%)	2(5.0)	22(44.9)
相対リスク(95%CI)	0.11(0.03-0.45)	1(reference)

*ITT 分類による相対リスクの算出は、本レポートのために再解析として行ったものであり、論文中には記載はない。

本研究では、比較的对象数が多く、また追跡期間も長いことから、さらに生存率解析を行っている。途中でスイッチした対象者を含め、5年生存率はサーベイランス参加群(59人)88.8%(95%CI:78.7-100)、サーベイランス非参加群 59.6%(95%CI:47.2-75.2)であった。サーベイランスを行うことで、がんの先取り効果があること(lead-time bias)、サーベイランスでは比較的ゆっくりと成長するがんを検出しやすいこと(length bias)があることに留意すべきである。また、前述のとおり、サーベイランス参加群とサーベイランス非参加群の対象は大きく異なっている。従って、本研究の成果からはサーベイランスを行うことにより、がん検出率が改善し、生存率が向上しているとは必ずしも言えない。さらに、本研究では、生存率解析に結果的にサーベイランスを受けた否かで分類された群間のパープロトコル解析を用いている。本来は、当初の分類を用いた ITT 解析を行うか、サーベイランス参加群に移行後の補正を行う IPCW(inverse probability of censoring weighting)法などを用いることが望ましい²⁾。本研究では、パープロトコル解析を用いることで、サーベイランス参加群の生存率を過大評価している可能性がある。

本研究は LFS のサーベイランスの先鞭をつけた研究であり、対象数も多く、追跡期間も長い。しかし、サーベイランス参加群・サーベイランス非参加群の識別が不明確であり、本来サーベイランスにより期待される成果が確認できないことから、各群の対象者の選定、研究デザインに問題がある。従って、本研究から得られた結果は LFS サーベイランスの有効性を示す証拠としては不十分である。

参考文献(採用分に含まず)

1. Raskind WH, Hisama FM, Bennett RL. Biochemical and imaging surveillance in Li-Fraumeni syndrome. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):e472.
2. Jönsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, Jönsson B, Weinstein MC, Drummond M. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health.* 2014 Sep;17(6):707-13.

ii) NCI 研究³⁾

本研究は、トロント研究と同様に、複数検査を行っているが、比較対照を置かないワンアームの研究であり、ベースラインの報告である。対象数はサーベイランス研究の中では 116 人と最も多く、既発症の TP53 病的バリエーション保持者が 61.2%(71/116)含まれている。悪性病変が発見され

た検査は、全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI に限られており、マンモグラフィ、全大腸内視鏡、超音波検査、臨床検査による悪性病変の発見はなかった。すべての検査を統合した悪性病変検出率は 6.9%(8/116)、検査陽性率は 33.6%(39/116)であった。

iii) LEAD 研究⁴⁾

本研究は、全身 MRI、脳 MRI を行った、比較対照を置かないワンアームの研究であり、ベースラインの報告である。対象は 63 人である。全身 MRI から 8 人、脳 MRI から 3 人の悪性病変が検出されたが、脳 MRI で検出された病変は全身 MRI でも検出が可能であった。

iv) Dana-Faber 研究⁵⁾

本研究は、全身 MRI と臨床検査を行った、比較対照を置かないワンアームの研究であり、全追跡期間を含んだ累積がん検出率である。このため、Prevalence Screen と Incidence Screen は識別されない。5 年間に亘り 20 人 45 回検査を行っている。全身 MRI による悪性病変の検出はあったが、臨床検査による検出はなかった。検査陽性率、悪性病変検出率の全身 MRI のみの報告となっている。

文献

1. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):559-67.
2. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1295-305.
3. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1640-1645.
4. Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer.* 2018 Apr;17(2):287-294.
5. O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, Kamihara J, Nibecker C, Itriago-Araujo E, Masciari S, Parker E, Barreto M, London WB, Garber JE, Diller L. Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).
6. Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, Benafif S, Dias A, Mikropoulos C, Pope J, Chamberlain A, Gunapala R; SIGNIFY Study Steering Committee, Izatt L, Side L, Walker L, Tomkins S, Cook J, Barwell J, Wiles V, Limb L, Eccles D, Leach MO, Shanley S, Gilbert FJ, Hanson H, Gallagher D, Rajashanker B, Whitehouse RW, Koh DM, Sohaib SA, Evans DG, Eeles RA. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in *TP53* mutation carriers and matched controls. *Fam Cancer.* 2017 Jul;16(3):433-440.
7. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadzieva J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koeppe E, Weitzel JN, Slaviv TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1634-1639.
8. Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of

Brazilian patients. *Cancer Imaging*. 2018 Aug 14;18(1):27.

9. Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stingen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.

3) 全身 MRI

全身 MRI の結果を報告しているのは、米国 3 件、カナダ 1 件、英国 1 件、ブラジル 1 件あり、関連施設からの情報収集に基づくメタアナリシスが 1 件ある[表 24]⁶⁻¹³⁾。

[表 26]に示した通り、全身 MRI はサーベイランスの方法として、悪性病変の検出割合が最も高いが、同時に多くの良性病変を検出する。英国 SIGNIFY 研究は、健常者を比較対照としたコホート研究だが、この比較対照から悪性病変の発見はなく、15.9%(7/44)の良性病変が検出されている。また、NCI 研究では、全身 MRI による悪性病変以外の病変検出は 22.4%(26/116)であった。

i) 個別研究⁶⁻¹³⁾

LFS サーベイランスの概要を[表 26]に示した。がん検出率は多くはベースライン(Preverence Screen)の報告だが、確定診断までの追跡期間は研究間で異なっている。また、トロントと Dana Faber 研究ではすべてのラウンドが合算されており、Preverence Screen と Incidence Screen は識別されていない[表 26]。NCI 研究を除き、すべて 100 人以下のいずれも小規模サンプルというだけではなく、対象年齢、追跡期間も著しく異なる

全身 MRI の累積がん検出率を[表 26]に示した。がん検出率は 4.3~13.6%であり、トロント研究が最も高い。ブラジル研究は p.R337H 症例に限定している。がん検出率は Preverence Screen 3.4%から、Incidence Screen 1.7%と減少している。異質性の極めて大きくことから対象集団の有病率そのものが異なっており、類似の検査方法を用いてもがん検出率に差が出ている。

表 26. LFS サーベイランス概要

著者、発行年	検査方法	国	研究名	追跡期間(年)	ラウンド	総数(人)	累積がん検出率(%)
Mai 2017 ⁹⁾	脳 RI	USA	NCI	3.8	1st	116	1.72
Villani 2016 ¹¹⁾	脳 RI	Canada/ USA	Toronto	2.7	all rounds	59	8.57
Bojadzieva 2018 ⁷⁾	脳 RI	USA	MDACC	1.3	1st	35	13.56
Mai 2017 ⁹⁾	乳房 RI	USA	NCI	3.8	1st	22	9.09
Villani 2016 ¹¹⁾	乳房 RI	Canada/ USA	Toronto	2.7	all rounds	26	0.00
Evans 2009 ¹⁴⁾	乳房 RI	UK	MARIBS	1.9	1st	36	11.11
Saya 2017 ¹²⁾	全身 MRI	UK	SIGNIFY	ND	1st	44	9.09
Mai 2017 ⁹⁾	全身 MRI	USA	NCI	3.8	1st	116	4.31
Villani 2016 ¹¹⁾	全身 MRI	Canada/ USA	Toronto	2.7	all rounds	59	13.56
O'Neil 2018 ⁸⁾	全身 MRI	USA	DFCI	3.0	all rounds	19	5.26
Bojadzieva 2017 ⁷⁾	全身 MRI	USA	MDACC	1.3	1st	53	13.21
Paixão 2018 ¹³⁾	全身 MRI	Brazil	AC Camargo	4.0	1st	55	3.4
Paixão 2018 ¹³⁾	全身 MRI	Brazil	AC Camargo	4.0	2nd	55	1.7
Nogueira 2015 ¹⁵⁾	FDG-PET/CT	Brazil	AC Camargo	1.0	1st	30	10.00
Masciari 2008 ¹⁶⁾	FDG-PET/CT	USA	DFCI	3.0	1st	15	20.00

ii) メタアナリシス

全身 MRI によるサーベイランスのメタアナリシスに含まれる各施設の概要を[表 27]に示した。メタアナリシスはベースラインの結果に限定されている。検査の対象は 40 歳以下が主体ではあるが、40 歳以上を含む研究もあり、トロント研究の最高齢は 87 歳である。対象数は、NCI 以外は 100 人以下であるが、国際共同研究では関連施設からの情報を収集し、対象数は 500 人以上である。各施設の対象が異なることから、がん検出率を一概には比較できないが、がん検出率は 2.1%~31.3%とばらつきが大きく、対象数が 50 人以上の施設に限定すると、がん検出率は 27~30%であった。がん検出率の開きが大きいのは、いずれも研究のサンプルサイズが小さいだけでなく、対象集団の有病率にばらつきがあることが推測される。全身 MRI を行っている対象集団は極めて異質性の強い集団である。

メタアナリシスの対象は、13 コホートの男性 202 人、女性 376 人の計 578 人である。このうち、何らかの病変が疑われ、追加的検査が必要と判断されたのは 173 人であり、検査陽性率は 29.9%であった。年齢別に見ると 40 歳以上でやや増加する女性では年齢に関わらず、がん検出率はほぼ一定だが、男性で加齢によりがん検出率は増加する。さらに、新規の原発がんは 35 人に発見された。同様の個人レベルのメタアナリシスでは、がん検出率は 6.1%であった。年齢別のがん検出率については男女により年齢別がん検出率の傾向は異なっていた。男性は 40 歳以上で増加する傾向があるが、女性は 0~17 歳で最も高く、18~40 歳で減少、40 歳以上で再び増加する傾向がみられた。

表 27. 13 コホート研究の成績(メタアナリシス研究の対象コホート)

Cohort	参加者 (人)	全がん (人)	全がん検出率 (%)	新規原発がん 発見数(人)	新規原発がん 発見率(%)	既発症がん 条件
SMOC	30	14	46.7	3	10.0	あり
MDACC	52	16	30.8	5	9.6	あり
NCI LFS	116	32	27.6	5	4.3	あり
SIGNIFY	52	16	30.8	4	7.7	あり
COHR	11	1	9.1	0	0.0	なし
TXCH	19	3	15.8	1	5.3	なし
ACCCC	68	20	29.4	2	2.9	なし
MSKCC	8	1	12.5	1	12.5	なし
DFCI	60	20	33.3	3	5.0	なし
U-MHS	16	8	50.0	0	0.0	なし
Life-Guard	56	21	37.5	1	1.8	なし
TP-HSC & CHILA	36	6	16.7	4	11.1	なし
TP-HCI	54	15	27.8	5	9.3	なし

文献

6. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadziewa J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koeppel E, Weitzel JN, Slavin TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1634-1639
7. Bojadziewa J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer.* 2018 Apr;17(2):287-294
8. O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, Kamihara J, Nibecker C, Itriago-Araujo E, Masciari S, Parker E, Barreto M, London WB, Garber JE, Diller L. Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).
9. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1640-1645
10. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):559-67.
11. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1295-305.
12. Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, Benafif S, Dias A, Mikropoulos C, Pope J, Chamberlain A, Gunapala R; SIGNIFY Study Steering Committee, Izatt L, Side L, Walker L, Tomkins S, Cook J, Barwell J, Wiles V, Limb L, Eccles D, Leach MO, Shanley S, Gilbert FJ, Hanson H, Gallagher D, Rajashanker B, Whitehouse RW, Koh DM, Sohaib SA, Evans DG, Eeles RA. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in *TP53* mutation carriers and matched controls. *Fam Cancer.* 2017 Jul;16(3):433-440.
13. Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. *Cancer Imaging.* 2018 Aug 14;18(1):27.
14. Evans DG, Lennard F, Pointon LJ, Ramus SJ, Gayther SA, Sodha N, Kwan-Lim GE, Leach MO, Warren R, Thompson D, Easton DF, Eeles R; UK Study of MRI Screening for Breast Cancer in Women at High Risk (MARIBS). Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2123-31.
15. Nogueira ST, Lima EN, Nóbrega AF, Torres Ido C, Cavicchioli M, Hainaut P, Achatz MI. ¹⁸F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Front Oncol.* 2015 Feb 19;5:38.
16. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, Digianni L, Li FP, Fraumeni JF Jr, Syngal S, Garber JE. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA.* 2008 Mar 19;299(11):1315-9.

4) 脳 MRI

脳 MRI 検査の結果を報告しているのは、米国^{1,2)} 2 件、カナダ^{3,4)} 1 件の報告がある。いずれの施設も全身 MRI のサーベイランスも行っている。検査の対象は 40 歳以下が主体ではあるが、40 歳以上を含む研究もある[表 28]。トロント研究^{3,4)} のプロトコルには、未成年、成人共に毎年の脳 MRI が含まれている。

検査陽性率は米国 NCI では 4.3%と低い、MD アンダーソンでは 30%近い。がん検出率は 1.7～13.6%と各施設で大きく異なっている。[表 28]。全身 MRI と同様に、対象は施設により著しく異なっていることを示している。

表 28. 脳 MRI の検査成績

研究国	年齢(歳)	総数	追跡期間(中央値)	検査陽性者数	検査陽性率(%)	脳腫瘍患者数	脳腫瘍発見率(%)
NCI ²⁾ 米国	3-68	116	3.8 年 (6 か月-54 年)	5	4.3	2	1.7
MD Anderson ¹⁾ 米国	全年齢	35	16 か月 (5.5-24.5)	10	28.6	3	8.6
トロント ⁴⁾ カナダ	10.9-30.0	59	32 か月 (12-87)			8	13.6

文献

1. Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in *TP53* germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer*. 2018 Apr;17(2):287-294.
2. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1640-1645.
3. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):559-67.
4. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016 Sep; 17(9):1295-305.

5) 乳房 MRI

乳房 MRI によるスクリーニング、サーベイランスに関する検討は、英国、カナダ、米国の報告がある[表 29]¹⁻³⁾。このうち、英国の MARIBS study は *BRCA1/2* および *TP53* 変異の対象者へのスクリーニングであり、乳がん発症後のサーベイランスが主たる目的ではない。一方、カナダ、米国の研究は、LFS 家系のがん既発症者・未発症者を対象としたサーベイランスプログラムとなっている。この 2 つの研究は、全がんがサーベイランスの対象であることから、全身 MRI を始めとする総合的プログラムの中で成人女性に乳がん MRI やマンモグラフィを追加している。

対象数も限定されており、がん検出率のみ報告されている。しかし、カナダ、米国のサーベイランスでは乳がん以外の病変が発見されている^{1,2)}。英国の研究については、*TP53* 病的バリエント保持者に限定した結果は報告されていない³⁾。この結果から、乳房 MRI では偶発的な良性病変の検出があることが示されている。MARIBS study では、対象を *BRCA1/2* に限定して乳房 MRI とマンモグラフィの感度、特異度を算出し、比較検討している⁴⁾。乳房 MRI はマンモグラフィに比べ感度は高いが、特異度が低いことが指摘されている。

表 29. 乳房 MRI の報告

研究	NCI(米国)	トロント(カナダ)		MARIBS(英国)	
著者、発行年	Mai 2017 ²⁾	Villani 2016 ¹⁾		Evans 2009 ³⁾	
研究デザイン	one-arm cohort	non-surveillance	surveillance	one-arm cohort	
対象年齢	22-26		20-75	25-49	
方法	MMG、 乳房 MRI	なし	MMG、 乳房 MRI	乳房 MRI	
検診間隔	毎年			毎年	
対象数(人)	22	25?	26?	36	36
追跡期間	なし (Baseline)		中央値 32 か月 (12~87 か月)	52~120 か月 (累積)	Baseline
発見病変	2BC 1cyst 1nodule	2BC	1 Breast fibroadenoma	4	2
がん発見率(%)	9.1	—	0	11.1	5.6

文献

1. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9):1295-305.
2. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1640-1645.
3. Evans DG, Lennard F, Pointon LJ, Ramus SJ, Gayther SA, Sodha N, Kwan-Lim GE, Leach MO, Warren R, Thompson D, Easton DF, Eeles R; UK Study of MRI Screening for Breast Cancer in Women at High Risk (MARIBS). Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2123-31.
4. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet.* 2005May 21-27;365(9473):1769-78.

6) 腹部超音波

新生児を対象としたスクリーニングは *TP53* 病的バリエント保持者の多いブラジル南東部の地域で行われた¹⁾。新生児を対象に最初に遺伝学的検査を行い、*TP53* p.R337H の新生児と 15 歳未満の近親者へ、副腎皮質がんを標的としたサーベイランスを行ったコホート研究である。提供され

るプログラムは年齢により異なっており、低年齢の児には短期間で検査を頻回に繰り返す内容であった。ただし、各群の対象者すべてが追跡されているわけではなく、腫瘍患者のみ6.7年追跡されており、腫瘍の認められなかった個々のケースも含めて、検査頻度や追跡期間は不明である。

サーベイランス参加群 346 人から 7 人、サーベイランス非参加群 391 人から 8 人の副腎皮質がんが検出された。コホート全体の追跡期間は不明であるが、相対リスクは 0.989(95%CI: 0.362-2.699)で有意差はなかった。しかし、サーベイランス非参加群から副腎皮質腫瘍による死亡 1 人が確認されている。検出された副腎皮質がんについて、ステージシフトが認められ、サーベイランス参加群は全例ステージ I であった。ステージシフトはサーベイランスによる先取り効果の可能性を示しているが、有効性を証明する証拠としては十分ではない。また、サーベイランス参加群からは神経芽種など副腎皮質がん以外の腫瘍も検出されている。対象集団全例の転帰は把握されていないが、全例を長期にわたって追跡できれば、進行がんの発症率や死亡率の減少が認められかもしれない。2020 年 3 月現在、本研究について続報はでていない。

文献

1. Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stingen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC. Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.

7) PET/CT

PET/CT について結果を報告しているのは、米国 1 件、ブラジル 1 件の報告がある[表 30]。PET/CT のサーベイランスは、MRI よりの早期に報告されているが、*TP53* 病的バリエーション保持者の放射線感受性が強く、二次がん発症の可能性があることから、近年のサーベイランスプログラムには含まれていない。2 施設からの報告は対象の違いもあるが、検査陽性率は 20%以上、がん検出率は 10%以上である[表 30]。後述する放射線ひばくによる二次がんの発症を回避するために、サーベイランスの方法として一般化していない。

表 30. PET/CT の成績

国	対象者数 (人)	年齢 (歳)	検査陽性 者数	検査陽性率 (%)	悪性腫瘍患者数					がん 発見率(%)	
					肉腫	脳腫瘍	乳がん	肺がん	その他		総数
米国 (Dana-Faber Cancer Institute) ¹⁾	15	19-76	5	33.3	0	0	0	0	3	3	20.0
ブラジル ²⁾	30	全年齢	6	20.0	0	0	1	1	1	3	10.0

文献

1. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, Digianni L, Li FP, Fraumeni JF Jr, Syngal S, Garber JE. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1315-9.
2. Nogueira ST, Lima EN, Nóbrega AF, Torres Ido C, Cavicchioli M, Hainaut P, Achatz MI. ¹⁸F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Front Oncol*. 2015 Feb 19;5:38.

5. CQ5.

発端者と近親者にサーベイランスによるによる不利益はあるか

CQ5_1. 偽陽性

CQ5_2. 過剰診断

CQ5_3. 有害事象

CQ5_4. 心理的影響

CQ5_1. 偽陽性

i) 全身 MRI

サーベイランスとして、がん検出率や検査陽性率が報告されているのは、全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI にほぼ限定されている。これらの検査により、経過観察を行っているものは少なく、また検査の間隔も一定ではないことから、偽陰性、偽陽性の算出は困難である。偽陽性の代替指標である陽性率は非常に高く、全身 MRI の検査陽性率はおおむね 20～30%である。

ii) 多種併用検査

American Association for Cancer Research のコンセンサス・レポートでは、トロント・プロトコルに基づくサーベイランスが推奨されている。この中には、全身 MRI に加え、脳 MRI、乳房 MRI、腹部超音波検査、大腸内視鏡など多臓器をターゲットした多数の検査が含まれている。

全臓器サーベイランスを行っている 4 研究では、発見腫瘍とその発見経緯が示されている。悪性病変は報告されているが、トロント研究以外では良性病変の報告はない。そこで、4 研究における発見腫瘍をトロント研究を参照し、悪性病変(malignant)、低悪性度病変(low grade)、良性病変(benign)の 3 群に分類し、20 歳未満と以上で発見経緯を比較した。上記のメタアナリシスに従い、low grade glioma は悪性病変(malignant)に分類した。

研究のうち報告のあった腫瘍は 65 病変、このうち、悪性病変(malignant)は 40 病変(61.5%)、低悪性度病変(low grade)は 22 病変(33.8%)、良性病変(benign)は 3 病変(4.6%)であった。悪性病変のうち 67.5%(27/40)は全身 MRI で捕捉可能であった。年齢別に見ると、20 歳未満では全身 MRI で 60%捕捉可能だが、20 歳以上では 72%と増加した。

複数の研究を行っている 4 研究に限定して、全身 MRI に追加的な検査を行った場合を検討した。ベースとなる全身 MRI で 59.4%のがんの捕捉は可能である。しかし、低悪性度病変は 3 倍に増加する。乳房 MRI では腹部超音波を加えることでさらに広くがん検出はできるが、悪性病変に比べて低悪性度病変の検出の増加が著しい。

CQ5_2. 過剰診断

サーベイランスを行うことにより、がん検出率が増加する。しかし、一方この中には真に命に影響するがんあるいは肉腫、それらに準ずる腫瘍病変、命には影響しないがんや肉腫(過剰診断)、境界病変・良性病変を含む偽陽性が含まれている。発見がんのうち低悪性度の占める割合は 40.6% であり、小児で高い。しかし、小児腫瘍では低悪性度であっても、治療は悪性度の高い病変に準じる場合もあり、一概に過剰診断とみなすことはできない。一方、成人の場合には、甲状腺がんや DCIS などが検出される可能性が高いが、悪性度の高い病変でもすべてが進行し死亡に至るとは限らない。

境界病変・良性病変の検出が増加することにより、経過観察や追加的な検査の増加も予想される。これらの病変はサーベイランスを行わなければ本来は発見されることのない incidentaloma であり、サーベイランスの継続により増加が予想される。

LFS サーベイランスは全がんを対象としているが、個別のがんの自然史は異なっている。サーベイランスの実施により、悪性病変のみならず、境界病変・良性病変の過剰診断が増加することは予測されるが、サーベイランスの方法や頻度に合わせた対応を検討する必要がある。

CQ5_3. 有害事象

1) 研究の概要[表 31]

小児の鎮静による副作用に関して、特定の薬剤について 300 人以上の患者を評価している研究は全 15 件(抱水クロラル 9¹⁻⁹⁾、チオペンタール 2 件^{10,11)}、ペントバルビタール 2 件^{5,6)}、デクスメトミン 2 件^{12,13)}、プロポフォール 2 件^{14,15)}であった。全 15 件とも小児専門医療機関単施設で実施された後方視的研究であり、副作用の定義と詳細は全体として十分記載されていなかった。

1 件の研究あたりの鎮静薬単剤に対する評価患児数(最少～最大)は 300～9052 人で、詳細な記載がある研究では、2～3 歳のてんかんや発達遅滞がある患児の頭部 MRI 撮像時の鎮静が評価されていた。評価された患児の状態の記載があるものでは、米国麻酔学会術前状態分類(ASA PS)で class 1～2(手術となる原因以外は健康あるいは軽度の全身疾患をもつ患者)と報告されていた。目標とした鎮静の程度について具体的な記載があった研究は、デクスメトミジンを経口投与したもののみで、Ramsay 鎮静指標 4 度(眉間への軽い刺激や大声で即座に反応するレベル)であった^{12,13)}。

鎮静に使用された薬剤は概ね標準的な投与量で使用されており、抱水クロラル(初回投与 20～75mg/kg で適宜追加、最大 100mg/kg)、チオペンタール(25mg/kg 経直腸投与、追加投与 15mg/kg で最大 40mg/kg)、ペントバルビタール(4～8mg/kg、最大 150mg)、デクスメトミン(3 μg/kg 静注後 2 μg/kg/時で維持)、プロポフォール(1～2mg/kg ボーラス静注後 80～150 μg/kg/分で維持)と報告されていた。3 件の研究では予防的な酸素投与がルーチンで実施されていた^{3,14,15)}。

2) 副作用[表 32]

副作用の報告は系統的ではなく、重症度についても詳細な定義不明確であったが、全体として軽微と判断される副作用が報告されていた。

抱水クロラルの総副作用発現率は 0.3～12.5%と幅広く、頻度が多い副作用には吐気・嘔吐が最大 6.9%、過鎮静が最大 6.0%、酸素濃度低下が最大 3.1%に認められたが、報告された頻度の幅

は広く、ほぼ 0%に近いものも見られた。このほか、さらに低頻度で興奮や不穏・せん妄、震え、発疹、吃逆、胃痛、発疹が報告された。

チオペンタールの副作用報告は同施設から 2 件と限られていた^{5,6)}。副作用発現の詳細な状況と経過は十分な記載がないが、帰宅後まで遅延する副作用も含めて報告した研究の副作用発現頻度は全体的に高く¹⁰⁾、酸素濃度低下が 11.2%、肛門症状が 33.8%、鎮静遷延が 13.6%と報告された。

デクスメトミジンの副作用はほとんど報告されておらず、記載があった限りでは高血圧が 4.9%¹²⁾、徐脈が 7.6%と報告された¹³⁾。

プロポフォールについては呼吸抑制、消化管症状(嘔吐・下痢)、痙攣、死亡、経過観察を注目すべき副作用と定義して観察した 1 件の 1990 年代に報告された研究からは 1 例の合併症もなく¹⁴⁾、最近の報告では酸素濃度低下が 0.3%、徐脈が 3.4%と報告された¹⁵⁾。

3) 副作用に伴う医療介入[表 33]

前述の如く、3 件の研究では予防的な酸素投与がルチーンで実施されていた^{3,14,15)}。この予防的介入を除き、鎮静開始後に実施された新たな介入としては、気道確保や酸素化維持に必要な軽微な介入が報告された程度であった。入院経過観察を必要とした患児の報告は極めて少なく、抱水クロラールを使用した研究 1 件のみ 2 例(0.3%)あった⁸⁾。

表 31. 鎮静の副作用を報告した研究

著者(発行年) PMID	国	デザイン	副作用の定義	鎮静方法	副作用の対応	鎮静程度	n	年齢	全身状態	検査目的
抱水クロラール										
Hubbard AM (1992); 1729302 ¹⁾	PA, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	抱水クロラール経口(全体の91%); 60-75 mg/kg 必要に応じて 30-40 mg/kg 追加(代替法としてネンプターール+モルヒネ併用(43人)、ミダゾラム(10人)、モルヒネ+ペチジン併用(47人)、ジアゼパム(8人)	SpO ₂ <94%で頭部の体位変換、回復なければマスクまたは経鼻で酸素投与	ND	407	<18歳	ND	CT
Hubbard AM (1992); 1729302 ¹⁾	PA, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	抱水クロラール経口(全体の91%); 60-75 mg/kg 必要に応じて 30-40 mg/kg 追加(代替法としてネンプターール+モルヒネ併用(43人)、ミダゾラム(10人)、モルヒネ+ペチジン併用(47人)、ジアゼパム(8人)	SpO ₂ <94%で頭部の体位変換、回復なければマスクまたは経鼻で酸素投与	ND	751	<18歳	ND	MRI
Greenberg SB (1993); 8352124 ²⁾	PA, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口 100mg/kg	ND	ND	300	0-11歳 (平均3歳)	ND	MRI
Ronchera-Oms CL (1994); 7989402 ³⁾	スペイン	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口; 総投与量 64±1mg/kg(初回投与 64±1mg/kg; 129人は追加投与あり);	酸素のルチーン予防投与	ND	596	1-15歳 (平均3歳)	21%抗てんかん薬服用中	MRI
Malviya S (2000); 10895749 ⁴⁾	MI, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	酸素濃度低下(↓≥10%; 30秒以上継続)	抱水クロラールシロップ経口; 総投与量 69±9.9mg/kg	SpO ₂ モニター	ND	679	0-18歳 (平均4歳)	ASA I-IIが大多数	CTまたはMRI
Bluemke DA (2000); 10966690 ⁵⁾	MD, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	酸素濃度低下(↓≥5%)	抱水クロラールシロップ経口 80-100mg/kg(最小 50mg/kg; 最大 2000mg)	SpO ₂ モニター; 血圧モニター; 観察	ND	2081	0-3歳	ND	MR
Sanborn PA (2005); 16183936 ⁶⁾	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	Mason 2005 の定義	抱水クロラールシロップ経口 20-50mg/kg(最大 2000mg) 追加可能で最大 100mg/kg まで	SpO ₂ モニター; 呼吸数・心拍数	ND	645	平均 4.8歳	ND	MRI・核医学検査・CT
Lee YJ (2012); 22424999 ⁷⁾	Korea	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし*	抱水クロラールシロップ経口(初回 50mg/kg、追加 1回); 総投与量 62±22mg/kg(34人は2回以上の追加必要)	ND	ND	399	<6歳 (平均2歳)	てんかんと発達障害が41%	MRI(80%頭部、10%四肢、10%脊髄)
Bracken J (2012); 22246409 ⁸⁾	Ireland	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口(乳児 50mg/kg、小児>1y 75mg/kg)の標準量 365人、80%未満の減量 275人、多い量が13人。70人が追加投与。	ND	ND	653	1か月-3歳 10か月	ND	MRI・核医学検査・CT・超音波
Delgado J (2015); 25142238 ⁹⁾	Colombia	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	抱水クロラールシロップ経口 40-60mg/kg、15分後不十分なら 10-20mg/kg 追加、最大 100mg/kg まで	ND	ND	1703	日齢 4-9.91歳	ND	MRI

著者(発行年) PMID	国	デザイン	副作用の定義	鎮静方法	副作用の対応	鎮静程度	n	年齢	全身状態	検査目的
チオペンタール										
Glasier CM (1995) 7900578 ¹⁰⁾	AR, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	チオペンタール 25mg/kg 経直腸投与 (追加投与 15mg/kg で最大 40mg/kg)	酸素飽和度低下時には 酸素投与と体位変換	ND	462	3~12 歳	ND	MRI、CT、核医学検査
Nguyen MT (2001) 11719673 ¹¹⁾	AR, USA	後方視的; 単施設 (小児専門病院)	なし	チオペンタール 25mg/kg 経直腸投与 (追加投与 15mg/kg で最大 40mg/kg)	ND	ND	525	3~14 歳(平均 2.7 歳)	ND	MRI、CT、核医学検査
ペントバルビタール										
Bluemke DA (2000) 10966690 ⁵⁾	MD, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	酸素濃度低下 ($\downarrow \geq 5\%$)	投与ルート不明のペントバルビタール 4- 6mg/kg(最大 150mg)	SpO ₂ モニター; 血圧モ ニター; 観察	ND	1498	3~7 歳	ND	MR
Sanborn PA (2005) 16183936 ⁶⁾	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	Mason 2005 の定義	ペントバルビターシロップ 4mg/kg、 2mg/kg ずつ追加(最大 8mg/kg)	SpO ₂ モニター; 呼吸数・ 心拍数	ND	9052	平均 4.8 歳	ND	MRI・核医学検査・ CT
Sanborn PA (2005) 16183936 ⁶⁾	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	Mason 2005 の定義	ペントバルビタール静注 4-6mg/kg (最大 150mg)	SpO ₂ モニター; 呼吸数・ 心拍数	ND	2183	平均 4.8 歳	ND	MRI・核医学検査・ CT
デクスメドミジン										
Mason KP (2010) 20412458 ¹²⁾	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	高血圧のみ評価**	デクスメドミジン 3 μ g/kg を 10 分で静 注(同量を 2 回まで追加可)後 2 μ g/kg/時で RSS 4***を維持	ND	RSS 4***	3522	2 週~18 歳 (中央値 3.6 歳)	ASA PS 1-3 (88%は 1 ま たは 2)	MRI(62%頭部、 12%脊髄、11%頭部 と脊髄)
Mason KP (2014) 24848852 ¹³⁾	MA, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	徐脈・低血圧のみ、 他はなかったと言 記載あり	デクスメドミジン 3 μ g/kg を 10 分で静 注(同量を 2 回まで追加可)後 2 μ g/kg/時で RSS 4*を維持	ND	RSS 4****	1692	0-25.2 歳	ASA PS 1-3 (88.2%は 1 または 2)	MRI
プロポフォール										
Merola C (1995) 8597970 ¹⁴⁾	NY, USA	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	プロポフォール 2mg/kg ボーラス静注後 80-140 μ g/kg/分で維持	経鼻酸素(2L/分)の ルチーン予防投与	ND	324	1 歳以上 15 歳未満(大多 数は 1~7 歳)	大多数は ASA PS 1-2	MRI または CT
Kang R (2017) 29020926 ¹⁵⁾	Korea	後方視的; 単施設 (大学病院)	なし	プロポフォール 1-2mg/kg ボーラス静注後 150 μ g/kg/分(調節あり)で維持	フェイスマスク酸素 (4L/分)のルチーン投与	ND	356	6.1 \pm 2.6(SD) 歳	ASA PS 1-2 100(28.0%)	MRI

* 呼吸抑制、消化管症状(嘔吐・下痢)、痙攣、死亡、経過観察を必要としたイベントを副作用としてカウントした

** MAP >78mmHg(0~3 か月)、>88mmHg(3~6 か月)、>90 mmHg(6~12 か月)、>98mmHg(1~3 歳)、>104mmHg(3~6 歳)、>108mmHg(6~12 歳)、>122mmHg(12 歳以上)

*** 軽い眉間への刺激あるいは大声に即座に反応するレベル

**** 軽い眉間への刺激あるいは大声に即座に反応するレベル

MAP = mean atrial blood pressure; MRI = magnetic resonance imaging; ND = no data; RSS = Ramsay sedation scale

表 32. 報告された副作用

著者(発行年) PMID	n	合併症	重度 合併症	気道 閉塞	過鎮静	酸素濃度 低下	不穏 せん妄	部分的な 気道閉塞	高血圧	吐気 嘔吐	その他
■抱水クロラル											
Hubbard AM (1992) 1729302 ¹⁾	407		0**		17 (4.1%)	11 (2.7%)				2***	
Hubbard AM (1992) 1729302 ¹⁾	751		0**		45 (6.0%)	23 (3.1%)				2***	
Greenberg SB (1993) 8352124 ²⁾	300					1 (0.3%)	19 (6.3%)			13(1.3%)	呼吸抑制 11(3.6%) 鎮静の遷延 0(0%)
Ronchera-Oms CL (1994) 7989402 ³⁾	596	49 (9.9%)				0 (0%)*	6 (1.0%)			41(6.9%)	興奮 4(0.7%); 胃痛 2(0.3%); 発疹 2(0.3%); 吃逆 1(0.2%); ふるえ 1(0.2%)
Malviya S (2000) 10895749 ⁴⁾	679					21 (3.1%)					鎮静の遷延 4(0.6%)
Bluemke DA (2000) 10966690 ⁵⁾	2,081					5 (0.2%)	0(0%)			1(0.05%)	喘鳴 1(0.05%); 咳 鼻水 1(0.05%); 低 血圧 0(0%); 痙攣 1(0.05%)
Sanborn PA (2005) 16183936 ⁶⁾	645	8 (1.2%)				7 (1.1%)					誤嚥 0(0%)
Lee YJ (2012) 22424999 ⁷⁾	399	50 (12.5%)								27(6.8%)	何らかの経過観察 を要した 21(5.3%)
Bracken J (2012) 22246409 ⁸⁾	653	2 (0.3%)	0			1 (0.2%)				1(0.2%)	
Delgado J (2015) 25142238 ⁹⁾	1,703	31 (1.8%)	3 (0.2%)		3 (0.2%)	3 (0.2%)*	10 (0.6%)			15(0.9%)	
■チオベンタール											
Glasier CM (1995) 7900578 ¹⁰⁾	462					52 (11.2%)				17/110 (15.5%)	肛門症状 110/325(33.8%); 鎮静の遷延 15/110 (13.6%) 失調 14/110(12.7%)
Nguyen MT (2001) 11719673 ¹¹⁾	525					10 (1.9%)	0 (0%)			0(0%)	肛門症状 0(0%); 鎮静の遷延 0(0%)
■ペントバルピタール											
Bluemke DA (2000) 10966690 ⁵⁾	1,498					3 (0.2%)	2 (0.1%)			0(0%)	喘鳴 2(0.1%); 咳鼻水 3(0.2%); 低血圧 0(0%); 痙攣 0(0%)
Sanborn PA (2005) 16183936 ⁶⁾	9,052	21 (0.2%)				19 (0.2%)					誤嚥 1(0.01%)
Sanborn PA (2005) 16183936 ⁶⁾	2,183	2 (0.1%)				2 (0.1%)					誤嚥 0(0%)
■デクスメドミジン											
Mason KP (2010) 20412458 ¹²⁾	3,522								172 (4.9%)		
Mason KP (2014) 24848852 ¹³⁾	1,692										徐脈 105(6.2%); 徐脈と低血圧 24(1.4%)
■プロポフォール											
Merola C (1995) 8597970 ¹⁴⁾	324	0(0)		0(0%)		0(0%)		0(0%)		0(0%)	
Kang R (2017) 29020926 ¹⁵⁾	356			*		1 (0.3%)*					徐脈のみ 12(3.4%)

* 全員に SpO₂ が測定されなかった。

** いずれの群にもネンブタール使用者に 1 例ずつ合併(SpO₂ が 70%未満に低下 1 例と喘鳴・気管攣縮 1 例)

*** 2 例嘔吐だがどちらのグループか不詳

*** 10 秒以上の無呼吸・SpO₂ < 90%・気道閉塞に下顎挙上・バッグ換気で改善乏しいとき、気道介入あり。1 例は呼吸停止あり。

表 33. 副作用のために必要となった介入

著者(発行年) PMID	n	要介入	要体位 変換	要強制 換気	要経鼻 エアウェイ	要酸素 投与	要気管 内挿管	要吸引	要気管支 拡張薬	入院
■抱水クロラール										
Hubbard AM(1992) 1729302 ¹⁾	407		11(3%)		0*	11(3%)				
Hubbard AM(1992) 1729302 ¹⁾	751		23(3%)			23(3%)			0(0%)*	
Greenberg SB(1993) 8352124 ²⁾	300					9(3.0%)		2(0.7%)		0(0%)
Ronchera-Oms CL (1994)7989402 ³⁾	596	ND				全員				
Malviya S(2000) 10895749 ⁴⁾	679	酸度・体位変換の報告あるが数字データなし								
Bluemke DA(2000) 10966690 ⁵⁾	2081	ND								
Sanborn PA(2005) 16183936 ⁶⁾	645			0(0%)						
Lee YJ(2012) 22424999 ⁷⁾	399	ND								
Bracken J(2012) 22246409 ⁸⁾	653	1(0.2%)				1(0.2%)				2(0.3%)
Delgado J(2015) 25142238 ⁹⁾	1703	記載なし								
■チオペンタール										
Glasier CM(1995) 7900578 ¹⁰⁾	462							0(0%)		
Nguyen MT	525							0(0%)		0(0%)
■ペントバルビタール										
Bluemke DA(2000) 10966690 ⁵⁾	1,498	ND								
Sanborn PA(2005) 16183936 ⁶⁾	9,052			1(0.01%)						
Sanborn PA(2005) 16183936 ⁶⁾	2,183			0(0%)						
■デクスメトミジン										
Mason KP(2010) 20412458 ¹²⁾	3,522	ND								
Mason KP(2014) 24848852 ¹³⁾	1,692	ND								
■プロポフォール										
Merola C(1995) 8597970 ¹⁴⁾	324			0(0%)		全員 2L/分	0(0%)			0(0%)
Kang R(2017) 29020926 ¹⁵⁾	356	25			14(3.9%)	全員 4L/分	0(0%)**			

*ネンブタール使用者に経鼻エアウェイ1例(0.2%)と気管支拡張剤使用1例(0.1%)が報告された。

**11人(3.1%)がラリンジアルマスクを要した。

文献

1. Hubbard AM, Markowitz RI, Kimmel B, Kroger M, Bartko MB. Sedation for pediatric patients undergoing CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1992;16(1):3-6.
2. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, Adams RC. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(3):639-641.
3. Ronchera-Oms CL, Casillas C, Marti-Bonmati L, et al. Oral chloral hydrate provides effective and safe sedation in paediatric magnetic resonance imaging. *J Clin Pharm Ther*. 1994;19(4):239-243.
4. Malviya S, Voepel-Lewis T, Eldevik OP, Rockwell DT, Wong JH, Tait AR. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes. *Br J Anaesth*. 2000;84(6):743-748.
5. Bluemke DA, Breiter SN. Sedation procedures in MR imaging: safety, effectiveness, and nursing effect on examinations. *Radiology*. 2000;216(3):645-652.
6. Sanborn PA, Michna E, Zurakowski D, et al. Adverse cardiovascular and respiratory events during sedation of pediatric patients for imaging examinations. *Radiology*. 2005;237(1):288-294.
7. Lee YJ, Kim DK, Kwak YH, Kim HB, Park JH, Jung JH. Analysis of the appropriate age and weight for pediatric patient sedation for magnetic resonance imaging. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1189-1195.
8. Bracken J, Heaslip I, Ryan S. Chloral hydrate sedation in radiology: retrospective audit of reduced dose. *Pediatr Radiol*. 2012;42(3):349-354.
9. Delgado J, Toro R, Rascovsky S, et al. Chloral hydrate in pediatric magnetic resonance imaging: evaluation of a 10-year sedation experience administered by radiologists. *Pediatr Radiol*. 2015;45(1):108-114.
10. Glasier CM, Stark JE, Brown R, James CA, Allison JW. Rectal thiopental sodium for sedation of pediatric patients undergoing MR and other imaging studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(1):111-114.
11. Nguyen MT, Greenberg SB, Fitzhugh KR, Glasier CM. Pediatric imaging: sedation with an injection formulation modified for rectal administration. *Radiology*. 2001;221(3):760-762.
12. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, Prescilla R, Fontaine PJ, Dinardo JA. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(6):516-523.
13. Mason KP, Turner DP, Houle TT, Fontaine PJ, Lerman J. Hemodynamic response to fluid management in children undergoing dexmedetomidine sedation for MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 202(6):W574-579.
14. Merola C, Albarracin C, Lebowitz P, Bienkowski RS, Barst SM. An audit of adverse events in children sedated with chloral hydrate or propofol during imaging studies. *Paediatr Anaesth*. 1995;5(6):375-378.
15. Kang R, Shin YH, Gil NS, Kim KY, Yeo H, Jeong JS. A comparison of the use of propofol alone and propofol with midazolam for pediatric magnetic resonance imaging sedation - a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):138.

4) 国内の状況

2013年に日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会から「MRI検査時の鎮静に関する共同宣言」が提示された¹⁾。この提言のきっかけとなったのは2010年に日本小児科学会医療安全委員会が小児科専門医研究施設520施設を対象とした調査である。回答のあった416施設中、147施設(35%)で有害事象の経験ありとの回答であった²⁾。呼吸抑制・チアノーゼ、呼吸停止が大半を占めていたが、心停止を経験した施設も3施設あった。この結果を踏まえ、小児患者のMRI検査の鎮静を安全に行うための実施マニュアルが作成された。この中には、インフォームド・コンセント、鎮静前の準備、緊急時対応、検査後のケア等が具体的に提示されている。その後、2017年に同様の調査が行われ、回答のあった341施設のうち85施設(25%)で有害事象の経験があった³⁾。有害事象の内容は前回と同様の傾向を示しており、呼吸抑制・チアノーゼ22%、呼吸停止7%、徐脈2%、心停止0.6%であった。上記2調査は個別患者を対象としておらず、施設における経験を聴取していることから、患者レベルでの有害事象発症率は不明である。

共同提言の公開後、我が国のMRI検査時の鎮静に関する提言は改善されつつあり、入院での実施、モニタリングや帰宅許可基準の作成は進んでいる。一方で、監視の人員や記録、スキルアッ

プなど人的資源に関する問題が十分対応できていなかった。使用する薬剤は、トリクロホスナトリウム、抱水クロラール、バルビツール酸系、ミダゾラムの使用頻度が高かった。初回調査で使用頻度の多かったトリクロホスナトリウムについて推奨量を厳守しているのは9%の施設に過ぎなかった。生後1か月から7歳未満の小児患者223人に対してトリクロホスナトリウムを投与した調査でも、単独投与群に比べ、追加的な投与を行った複数薬剤群では酸素投与例が増加したことが報告されていた⁴⁾。

文献

1. 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会. MRI検査時の鎮静に関する共同宣言. 2013. <https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20150129.pdf>
2. 勝盛宏、他. MRI検査を行う小児患者の鎮静管理に関する実態調査. 日本小児科学会雑誌. 2013; 117:1167-1171.
3. 山本岳、他. 小児専門医研修施設におけるMRI検査時鎮静の現状. 日本小児科学会雑誌. 2017; 121:1920-1929.
4. 加久翔太郎、他. 乳幼児のMRI検査における鎮静薬の有用性と安全性. 聖マリアンナ医誌. 2019; 46:231-237.

CQ5_4. 心理的影響

TP53病的バリエント保持者45人を対象としたサーベイランスの心理的影響に関する調査がオランダで行われていた¹⁾。オランダでは20~25歳から乳がんのサーベイランスが行われている。対象者の71%(32人)がサーベイランスのアドバイスを受けられ、25人がサーベイランスを受診していた。サーベイランスを受けなかった理由は、症状がないので必要性を認めない、腫瘍検出の不安、時間がない等であった。サーベイランスの利点は早期発見が最も多く(90%)自己管理や安全性などがあった。一方、サーベイランスの障害は、住宅ローンや保険加入への影響、不要な心配、不快の原因などであった。サーベイランスを受ける、受けないにかかわらず、LFS関連の心配や不安については両者の差はなかった。

オーストラリア研究では、サーベイランス参加者17人を対象とし、全身MRI受診後の心理的影響を質問票を用いて、検査後も継続して調査していた²⁾。不安(Anxiety)、うつ(Depression)のスコアは平均的でそれほど高くないが、がんの悩み(cancer worry)は約半数でハイスコアとなった。検査後の調査では、プログラム参加者の不安は全身MRI後改善したが、うつは検査前後に変化は見られなかった。がんの悩みは短期的にも長期的にもわずかな減少が見られたが、有意な結果ではなかった。インタビュー調査では、サーベイランスを煩わしく悩みが増すととらえており、リマインダーは不安をもたらすと考える者もいた。TP53病的バリエント保持者は罪の意識や子への遺伝に不安があるが、がんのリスクと子供への影響がサーベイランス参加の動機づけになっていた。しかし、おおむね、サーベイランスを受けることをポジティブにとらえ、リスクに前向きに取り組んでいた。

米国(MD Anderson Cancer Center)のLFSサーベイランスプログラム参加者を対象とした調査では、受診者は早期発見(65%)、心の平安(60%)、集中管理されたプログラム(50%)、知識が得られる(80%)、LFSであっても生きられる(80%)ということに利点を見出していた³⁾。一方、ほとんど

の回答者はネガティブな感情も持っており、なかでも不安は70%と高かった。また、お金・時間・保険適応範囲には半数が不満を持っていた。

サーベイランスの受診者は限定的で少数だが、その継続性は高く、トロントやブラジルの研究では100%である^{4,5)}。オーストラリアの研究で示されているように、検査後に不安が減少していることも継続の一因かもしれない²⁾。しかし、サーベイランスを受け続ける患者であっても、心身の消耗や限界を感じていることが報告されている⁶⁾。米国研究でもサーベイランスの中止理由に身体的精神的疲弊がみられる。

サーベイランスの心理的影響としてLFS そのものに関するネガティブ感情やサーベイランスに関する前向きな姿勢の他に、医療保険などの金銭的な問題が共通の課題となっていた。

文献

1. Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, Ruijs MW, van Os TA, Spruijt L, Gómez García EB, Cats A, Nagtegaal T, Verhoef S. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. *Fam Cancer*. 2010 Dec;9(4):647-54.
2. McBride KA, M. L. Ballinger, T. E. Schlub, M. A. Young, M. H. N. Tattersall, J. Kirk, R. Eeles, E. Killick, L. G. Walker, S. Shanley, D. M. Thomas and G. Mitchell. Psychosocial morbidity in *TP53* mutation carriers: is whole-body cancer screening beneficial? *Fam Cancer*. 2017 Jan.; 16(3):423-32.
3. Ross J, Bojadzieva J, Peterson S, Noblin SJ, Yzquierdo R, Askins M, Strong L. The psychosocial effects of the Li-Fraumeni Education and Early Detection (LEAD) program on individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2017; 19(9):1064-70.
4. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9):1295-305.
5. Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. *Cancer Imaging*. 2018 Aug 14;18(1):27.
6. Jhaveri AP, Bale A, Lovick N, Zuckerman K, Deshpande H, Rath K, Schwartz P, Hofstatter EW. The benefit and burden of cancer screening in Li-Fraumeni syndrome: a case report. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun 1;88(2):181-5.

6. CQ6.

放射線療法により二次がんの発症が増えるか

放射線被ばくに関する文献を3論文抽出した。TP53 病的バリエーション保持者のがんに対しての放射線療法により二次がんが増えるという明確な根拠はなかった。

オランダの小児がんコホート(DCOG LATER study cohort)(n=6,165)における二次がんとしてのがん発症頻度を、一般集団のがんコホートと比較した¹⁾。この解析の中で、初発がんがLFS 関連腫瘍(白血病、脳腫瘍、Ewing 肉腫以外の肉腫と定義)であった場合の検討が行われており、全身照射を受けた場合の女性乳がん・他の固形腫瘍の二次がんとしての発症リスクは受けなかった場合に比べて有意に高い結果であった(各々RR 23.3、5.0)。しかし、本研究では初発がんがLFS 関連腫瘍であったとしても実際にTP53 病的バリエーション保持者とは限らないこと、初発がんがLFS 関連腫瘍以外の腫瘍であった場合の全身照射を受けた例が非常に少ないことから、放射線療法がTP53 病的バリエーション保持者の二次がんの発症リスクを上げることに直接示されてはいない。

脈絡叢がんを発症したTP53 病的バリエーション保持者において、放射線治療を受けた11人中3人が、受けなかった17人中1人が二次がんを発症した²⁾。二次がんには血液腫瘍や照射部位外の固形腫瘍も含まれていた。

初発がんから5年以上経過したSt Jude 小児病院の症例コホート(SJLIFE study cohort)で全ゲノム解析を受けた3,006例の解析である³⁾。放射線療法を受けた症例において、常染色体優性遺伝の家族性腫瘍症候群に関係する60遺伝子のpathogenic/likely pathogenicバリエーション保持者は、非保持者に比べて有意に乳がんおよび肉腫の二次がん発症リスクが高かった(乳がん RR=13.9(95%CI: 6.0-32.2、肉腫 RR=10.6(95%CI: 4.3-26.3))。なお、175人に60遺伝子のpathogenic/likely pathogenicバリエーションが認められたが、TP53のバリエーション保持者は10人に限られていた。

文献

1. Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, et al. Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2288-98.
2. Bahar M1, Kordes U, Tekautz T, Wolff J. Radiation therapy for choroid plexus carcinoma patients with Li-Fraumeni syndrome: advantageous or detrimental? *Anticancer Res.* 2015;35(5):3013-7.
3. Wang Z, Wilson CL, Easton J, et al. Genetic Risk for Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2078-87.

V. サーベイランスの費用効果分析

1. 目的

LFS サーベイランスは複数の検査を用い、さらにサーベイランス期間も小児から高齢者までが対象となる可能性がある。政策導入には、サーベイランスの有効性評価と同時に医療経済的観点から受容の可能性を検討する必要がある。そこで、LFS サーベイランスの費用効果分析についてシステマティックレビューを行い、政策導入の可能性を検討する。

2. 方法

PubMed および医中誌 web を用いて検索を行った。検索データベース、検索日、検索式を記録し、アブストラクトを含む書誌情報をダウンロードした。文献検索により抽出した候補文献の抄録について検討し、採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会の合議にて最終的決定を行った。

3. 検索結果

PubMed および医中誌 Web を用いた検索結果は[図 4]に示した。医中誌 Web については費用効果分析に限定せず、Appendix 検索 8、9 の検索式を用いて検索した。その結果、費用効果分析はなかった。一方、PubMed については LFS と家族性乳がんの各々のサーベイランスの費用効果分析を検索した。その結果、LFS について 1 件、TP53 病的バリエーション保持者を含む家族性乳がんについて 2 件の費用効果分析論文を抽出した。

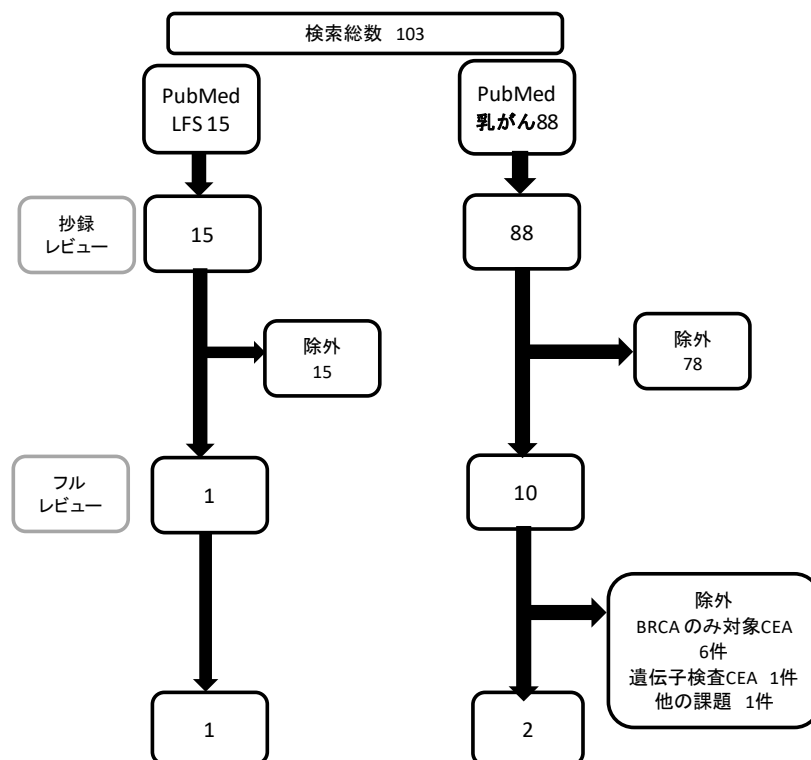


図 4. 費用効果分析文献抽出過程

4. 結果

抽出された3件のCEAについて[表 34]に示した。LFS サーベイランスに関する有効性が不明なことから、費用効果分析に用いるデータもいずれも限定的であった。1例目はトロント研究のデータを用いていた。アウトカムは全死因死亡であり、個別のがん・肉腫発症や診断・治療を考慮せず、一律としている。全身サーベイランスは費用効果的と結論づけている。しかし、初回の治療以降、特に再発転移の治療費用は考慮されていない。LFS サーベイランスの過程は一律に評価され、現実のサーベイランスとは乖離しており、研究の信頼性には欠ける。

一方、主として*BRCA*を対象とし、一部*TP53*変異を含む家族性乳がんのサーベイランスについてはMARIBS studyをベースとした英国研究²⁾とMRISC studyをベースとしたオランダ研究³⁾があった。前者は発見がんをエンドポイントした中間結果を用いており、家族性乳がんサーベイランスは費用効果的と結論付けている。後者は、乳がん死亡をエンドポイントし、MRISC studyで用いた方法は必ずしも費用効果的ではないことを指摘していた。両者とも研究対象には*TP53*病的バリエーション保持者を含んでいるが、対象を限定した解析は行われていない。このため、同様のサーベイランスが*TP53*病的バリエーション保持者に限定した場合に費用効果的であるかは不明である。

表 34. TP53 病的バリエーション保持者を対象として含むサーベイランスの費用効果分析

著者、発行年	Tak 2019 ¹⁾	Griebsh 2006 ²⁾	Saadatmand 2013 ³⁾
サーベイランス方法	トロント・プロトコル (全身 MRI を含む複数検査併用)	コントラスト強調 MRI	MRI+MMG(毎年)+ CBE(6 か月)
比較対照	サーベイランスなし	マンモグラフィ	マンモグラフィ(2 年)
標的疾患	全がん・肉腫	乳がん	乳がん
対象	・全年齢 ・LFS	・35~49 歳 ・BRCA1、BRCA2、TP53 変異 あるいは家族性乳がんの 可能性 ≥ 50%	・50~70 歳 ・家族性乳がん (BRCA1、 BRCA2、TP53、PTEN あるいは 生涯発症 15%以上)
対象数(人)	1,000	648	1,597
モデル	Markov decision analysis	Markov Chain Monte Carlo	MISCAN
分析の立場	支払者(US)	支払者(UK)	支払者(オランダ)
時間地平	生涯	7 年間	生涯
割引率	3%	3.5%	3.5%
主たるデータソース	トロント研究	MARIBS study	MRISC(オランダ)
アウトカム	全死因死亡	サーベイランスによる 発見乳がん	乳がん死亡
費用	・文献レビュー(米国研究引用) ・治療費用はがんの初回治療と 死亡費用のみカウント。転移・ 再発の費用は考慮されていない。 ・個別の治療費は実測ではなく、 がん種別の費用は IARC データ ベースのがん種別頻度で重み づけ、進行と早期は分離。	直接費用(MARIBS study/ NHS)	直接費用(オランダ)
結果概要	Positive	Positive	MRI+MMG(毎年)+CBE(6 か 月) Negative (MRI+MMG(毎 年) \$134932/LY(死亡率減少 21%)
ICER	\$17,125/LY	£28,284/発見がん	MRI 2 年+MMG 毎々が最適 \$79,654/LY(死亡率減少 21%)
サーベイランス方法に 関する感度分析	なし	あり(MMG+MRI)	あり(対象者、検診間隔、触診と の組合せなど)
備考	・個別のがんは規定せず、全がん 一律に第 1~5 がんまでの発症 確率を設定している ・個別のがん罹患・死亡は考慮し ていない	・アウトカムは中間指標で ある発見がん ・TP53 病的バリエーション保持 者のみを対象とした解析 なし	・TP53 病的バリエーション保持者の みを対象とした解析なし ・MRISC の原法は費用効果的 ではない
文献 ID	CEA1PM15-1	CEA2PM88_24	CEA2PM88_3

文献

1. Tak CR, Biltaji E, Kohlmann W, Maese L, Hainaut P, Villani A, Malkin D, Sherwin CMT, Brixner DI, Schiffman JD. Cost-effectiveness of early cancer surveillance for patients with Li-Fraumeni syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 May;66(5):e27629.
2. Griebisch I, Brown J, Boggis C, Dixon A, Dixon M, Easton D, Eeles R, Evans DG, Gilbert FJ, Hawnaur J, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Potterton J, Thompson D, Turnbull LW, Walker LG, Warren R, Leach MO; UK Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening (MARIBS) Study Group. Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Oct 9;95(7):801-10.
3. Saadatmand S, Tilanus-Linthorst MM, Rutgers EJ, Hoogerbrugge N, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, Hooning M, Loo CE, Obdeijn IM, Heijnsdijk EA, de Koning. Cost-effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Sep 4;105(17):1314-21.

VI. 証拠のまとめ

1. CQ1.

発端者と近親者に **Chompret 基準**を行うことにより、**TP53 病的バリエント保持者**を識別できるか

- Chompret 基準は古典的基準に比べ感度は高いが、特異度は低い。
- 遺伝性乳がんにおいて、31 歳未満を基準とする十分な証拠は得られなかった。

2. CQ2.

発端者と近親者に **TP53 遺伝学的検査**を行うことによりがん発症を予測できるか

CQ2_1. 発症するがんを予測できるか(発見率・相対リスクなど)

CQ2_2. がん発症年齢を予測できるか(発見率・相対リスクなど)

CQ2_3. 病的バリエント別にがん発症を予測できるか(発見率・相対リスクなど)

- TP53 病的バリエント保持者は陰性者と比較し、がん発症(全がん種を合同)のリスクが高い証拠があった。LFS コア腫瘍(乳がん、軟部肉腫、骨肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん)ではリスクが高い証拠があったが、それ以外のがん種については有意なリスク増加を示唆する報告は限られていた。研究には重大な異質性が存在し、リスクの定量的な統合は困難であった。
- TP53 病的バリエント保持の有無とがん発症年齢のデータは限られていた。
- 病的バリエントの遺伝子型と表現型の違いに関するデータも限られていた。

3. CQ3.

発端者と近親者に **TP53 遺伝学的検査**を行う不利益はあるか

CQ3_1. 偽陰性、偽陽性

CQ3_2. 心理的影響

- Chompret 基準の偽陰性率、偽陽性率共に 50%以下であった。
- TP53 遺伝学的検査の不利益は、陽性判定に対する負の感情(恐れ、不安、悩み、心配、うつ状態)、血液検査に伴う肉体的苦痛、検査に伴う時間的負担、保険加入のしにくさ、高額な検査費用の負担、ローンの借りにくさ、がんに対する負の感情(苦悩、不安、心配、未経験のこと)であった。
- TP53 遺伝学的検査の利点は、自分の遺伝子に対する理解深まる(知る必要性がある、なぜがんになったか理解が深まる)、疾病の予防に対して努力に向かう、不安が軽減する、生きる力が増してくる、家族に対して利点がある(他の親族にもリスクを伝えられる)、医学研究に貢献できることであった。

4. CQ4.

発端者と近親者にサーベイランスを行うことにより、がん罹患率・がん死亡率・全死因死亡率を減らせるか

CQ4_1. がんに対するサーベイランスの精度は測定できるか

- サーベイランスの検査方法は全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI、PET/CT、腹部超音波であった。いずれかの方法によるサーベイランスの有効性を示す証拠はない[表 35]。
- 全部位あるいは特定部位の進行がん罹患をアウトカムとしたサーベイランス評価研究は行われていなかった。断面的あるいは短期サーベイランスの結果として、がん発見数、要精検者数を示した研究は、個別研究 6 件、メタアナリシス 1 件であった。
- サーベイランス研究は主としてベースラインの報告に留まっている。全身 MRI のベースラインのがん検出率はおおむね高く 10%を上回る場合も多いが、検査陽性率にはばらつきがあり、20~30%が最も多い。

5. CQ5.

発端者と近親者にサーベイランスによるによる不利益はあるか

- サーベイランスの不利益には、偽陽性、過剰診断、鎮静による有害事象、心理的影響がある[表 35]。
- 偽陽性の代替指標である検査陽性率が高いことから、偽陽性を示す証拠は確実にある。
- 全身 MRI 検査による陽性率はベースラインに限定すれば 30%前後、継続しても 20~30%の陽性率となり、偽陽性率は無視できないほど大きい。
- LFS サーベイランスには複数検査の同時併用が行われているが、全身 MRI をベースにして検査を増やしても、検査の増加に伴うがんの検出増加よりも低悪性度や良性の腫瘍の検出が増加した。すなわち、複数検査の同時併用は、サーベイランスの不利益を増加させる。
- 過剰診断についての検討はなかった。
- 小児においては MRI 検査に伴い、鎮静が必要となる。文献レビューでは、300 件以上の専門病院を主体とした報告を取り上げたが、重篤な副作用はなかった。
- 小児 MRI 検査には鎮静が必要となるが、鎮静による有害事象発症率は高く、呼吸停止、心停止、死亡などの重篤な有害事象が含まれている。我が国では小児専門施設の 25%で有害事象の経験を報告しているが、個別レベルでの頻度は不明である。
- サーベイランス受診者は受診に前向きであるが、負の感情が残っている。未受診者はサーベイランスに関する誤解や負の感情が見られた。サーベイランスの心理的影響として、医療保険などの金銭的な問題があった。

表 35. LFS サーベイランスの利益と不利益

利益/不利益	多項目検査	全身 MRI	脳 MRI	乳房 MRI	腹部超音波	PET/CT
利益						
全がん 死亡率減少効果	不明	不明	不明	不明	不明 (副腎腫瘍)	不明
進行がん 罹患率減少効果	不明	不明	不明	不明	不明 (副腎腫瘍)	不明
不利益						
偽陽性	あり(最も大きい)	あり	あり	あり	不明(あり)	不明(あり)
過剰診断	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)	不明(あり)
有害事象 被ばく	なし	なし	なし	なし	なし	あり
(MRI 鎮静)成人	—	—	—	—	—	—
(MRI 鎮静)小児	あり	あり	あり	—	—	?
心理的影響	あり	あり	あり	あり	あり	不明(あり)

6. CQ6.

放射線療法より、二次がん発症は増えるか。(AF 上に記載なし)

- LFS 有するがん患者に対しての放射線療法により、二次がんが増えるという根拠は明確ではなかった。

Ⅶ. 考察

1. 診断基準の精度(CQ2)

1) 遺伝学的検査対象群における Chompret 基準の感度・特異度

LFS の疑い、または何らかの遺伝性腫瘍の疑いで遺伝学的検査を実施した群において、*TP53* 病的バリエントをゴールドスタンダードとして、古典的 LFS 診断基準と Chompret 基準の感度・特異度を算出した。古典的 LFS 診断基準は特異度が高いが、感度が低い点に難があった。Chompret 基準は古典的基準と比較して、全体として感度が重視されていたが、年齢や疾患などの追加修正を加えた 2 回の改訂に伴う診断精度の変化については十分な証拠がなかった。2015 年度版では、特異度は回復したが、感度は低下している。遺伝学的検査の実施がしやすい状況であれば、感度を上げて特異度を低くすることで、*TP53* 病的バリエント保持の疑いのある者を多数検査することができる。一方、遺伝学的検査の実施に制限がある場合は、特異度を高くした方が望ましい。感度と特異度のバランスという観点からは、最新の 2015 年版が 2001 年版や 2009 年版より優れている。

2) 遺伝性乳がん疑い群における年齢カットオフ値の妥当性

遺伝性乳がんの疑いで遺伝学的検査を実施した群において、*TP53* 病的バリエントをゴールドスタンダードとして、年齢を基準に検査精度が算出できる論文が 8 件(30 歳前後 5 件、40 歳前後 4 件)みられた。ただし、分母が 30 人未満の数値を除外すると、感度が算出できる論文はなかった。特異度は、カットオフ値が 31 歳前後で 34.3%~96.2%、41 歳前後で 33.2%~88.4%で、カットオフ値の影響よりも研究による差異の影響の方が大きかった。以上より、遺伝性乳がんの年齢カットオフ値の妥当性について十分な証拠は得られなかった。

3) 遺伝性乳がん疑い群における *TP53* 病的バリエント

遺伝性乳がんの疑いで遺伝学的検査を実施した群において、対象者が 50 人以上で年齢階層別に *TP53* 病的バリエント保持者の割合が特定できる 13 研究に基づいて、*TP53* 病的バリエント保持者の割合から、年齢、および家族歴の有無によるリスクの違いを検討した。

TP53 病的バリエント保持者の割合は、幅広い年齢を対象とした一般の乳がん群で 0%~1.0%、家族歴を問わない閉経前の早期乳がん群で 0%~3.8%、幅広い年齢を対象とした家族歴がある乳がん群で 1.0%~2.9%であった。おおむね、一般の乳がん群よりも、早期乳がん群、家族歴がある乳がん群で、*TP53* 病的バリエント保持者の割合が高い傾向がみられたことから、対象者を閉経前早期乳がんの者、または、家族歴がある者に限定することが望ましい。

4) 希少がんに関する基準の妥当性

副腎皮質腫瘍に関して Chompret の基準では、2009 年版より、副腎皮質がん症例は家族歴に関わらず *TP53* 遺伝学的検査の検査基準に該当する、となっている¹⁾。この基準の妥当性を検討した。副腎皮質腫瘍における *TP53* 病的バリエント保持率は大きな幅があるが、18 歳未満において高く(50%~100%、中央値 75%)、18 歳以上で低い傾向(4%~33%、中央値 13%)があった。しかし 18 歳以上であっても *TP53* 病的バリエントの保持率は一般集団より明らかに高いと考えられるため、年齢における基準を設定することは妥当ではない。副腎皮質腫瘍は p.R337H と強い関係があ

るが、このバリエーションを評価した研究を除外しても上記の傾向は同様であった。また、腺腫に関しては研究数が少ないが、陽性例も存在し、これを基準から除くべきかは明確ではなかった。

脈絡叢腫瘍に関しては Chompret 基準では、2009 年版より、脈絡叢がんは家族歴に関わらず *TP53* の検査基準に該当する¹⁾。脈絡叢がんで *TP53* 病的バリエーション保持率が高い(25%~100%、中央値 45%)一方で、乳頭腫では陽性例はなかった。一方、非定型脈絡叢乳頭腫は対象数が少なく、Chompret 基準に含めるべきかについては不明であった。

胎児型退形成亜型横紋筋肉腫に関しては Chompret 基準では、2015 年版より、家族歴に関わらず *TP53* 遺伝学的検査の検査基準に該当する、となっている²⁾。この基準の根拠となった報告では、*TP53* 遺伝学的検査の病的バリエーション保持率が高い。また、胎児型横紋筋肉腫は、特に若年発症で病的バリエーションを保持する可能性が高いとする報告³⁾があり、退形成性成分の病理所見ではなく、年齢を考慮する基準も今後検討すべきである。

文献

1. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*. 2009;27:e108-9.
2. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33:2345-52.
3. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer*. 2012;118:1387-96.

2. 発症予測(CQ2)

CQ2 では、*TP53* 病的バリエーション保持の有無と、がん発症との関連を検討し、本検査によるがん発症予測能をみた研究を評価した。対象患者の希少性から研究のソースは *TP53* 病的バリエーション保持者の家系(発端者である患者およびその近親者)、*TP53* 病的バリエーション保持者、ハイリスク地域の新生児スクリーニング対象者を集めた 7 データベースに限定されており、*TP53* 病的バリエーション保持者をワンアームとして追跡して評価したがん発症率、*TP53* 病的バリエーション非保持対照者(家系内の陰性者、一般集団等)を比較群として設定し、がん発症との関連を検討していた。

すべてのがんを合同して評価した場合(全がん)、*TP53* 病的バリエーション保持者は非保持者と比較し、がん発症リスクが増加する証拠があった。個々のがん種に注目するとリスク増加に再現性が認められるものは LFS コア腫瘍に限られ、それ以外のがん種については消化器がん、泌尿生殖器腫瘍、血液腫瘍、肺腫瘍の一部では有意なリスク増加を示唆する報告があったが、データは限られていた。研究には重大で臨床的な異質性が存在し、具体的なリスクの定量的な統合は困難と判断した。*TP53* 病的バリエーション保持者の方が非保持者と比較して、がん発症年齢が低いとする報告が散見されたが、データは限られていた。また、*TP53* 病的バリエーション保持者のうち、ミスセンスバリエーションの有無、ドミナントネガティブの有無といった病的バリエーションの遺伝子型と表現型の違いとしてがん発症を検討している研究もあったが、これもデータは限られていた。

対象となる *TP53* 病的バリエーション保持者は稀であり、さらに、主に遺伝子の塩基配列同定法が実施される *TP53* 遺伝学的検査も一般的な検査ではない。故に、検査対象者は *TP53* 病的バリエーション保持者および類似の状況が強く疑われる患者家系あるいは、*TP53* 病的バリエーション高頻度地域集団

といったハイリスクグループのみに限定される。拠って、この状況から系統的に構築され、二次的に研究目的として利用可能なデータベースが限定されるのは必然である。また、今回採用された研究が、データベースから得ている *TP53* 病的バリエーション保持者のサンプル数は、1 件の研究を除き 500 人未満であり、検討するがん種およびそのイベント数も必然的に限定されてくる。すべてのがん種を合同した解析(全がん)や、特に頻度が高い LFS コア腫瘍に限定した解析を除き、これ以外の腫瘍が包括的に検討できないのも当然であり、むしろこれらの腫瘍について十分なデータが得られる可能性は当面考えにくいと予測される。病的バリエーションの遺伝子型別の解析については、理論的な背景の有無は別として、標準的な検討方法すら確立しておらず、現時点としては探索的な検討が一部の腫瘍に限定的に行われている状況と推測される。

このレビューでは明らかにできない問題点がいくつか認められた。第一に、複数の独立した研究で評価がなされており、定量的にも評価されているすべてのがんを合同した解析(全がん)や LFS コア腫瘍においてさえ、研究間に多くの異質性があり、特定の時点(例えば XX 歳)あるいは累積としての発症率や、*TP53* 病的バリエーション保持者と非保持者の間に、どれほどのリスクの違いがあるかを数量的に具体的に統合して示せない点である。各研究間の異質性で、特に問題となるものには経過観察期間の違い、アウトカムの指標(メトリック)やその定義の違い、*TP53* 遺伝学的検査の結果以外のがん危険因子の調整が標準的な方法で実施されていない点などがあつた。これらの問題点については、レビューの段階で対処する方法はない。

第二に、該当する研究を包括的に採用できていない可能性がある。複数のデータベースが検索されており、*TP53* 病的バリエーション保持者や *TP53* 遺伝学的検査、あるいはその関連語が明らかにタイトルや抄録に含まれている研究は、高確率に採用できているはずだが、そもそも標準的なインデックスや抄録記載法が統一されておらず、抄録の記載が不十分な研究、とりわけがん関連遺伝子の網羅的解析の 1 つとして、*TP53* 遺伝学的検査が採用された場合等は、今回の検索アルゴリズムでは捉えきれない可能性が残る。

第三に、採用された研究は全て海外のデータベースに基づいたものである。特にブラジルからのデータは *TP53* p.R337H に関するものであり、本邦における適用性は限定的なものとなる可能性がある。我が国において、今回得られた結果の再現性・妥当性を評価できるデータベースの早期確立とそれに基づいた研究の実施が重要と考えられる。

3. サーベイランスの定義

NCI Dictionary of Cancer Terms¹⁾では、サーベイランスはハイリスク者を対象とし、疾患の早期発見を目的として定期的な検査が行う、としている。一方、経過観察(follow-up care)は治療が完治されるまで、観察期間内に発症する原病変以外の病変も含む健康上のすべての対処が含まれている。サーベイランスとスクリーニングの相違は、後者が無症状の健常者であるのに対して、前者は明確なリスク要因を有するという点である。サーベイランスの対象は、リスクはあっても、観察開始時には治療や経過観察を行っていない健常者である。両者の有効性評価の研究方法は同一であり、死亡率あるいは罹患率をエンドポイントし、介入群と非介入群の死亡率あるいは罹患率の相対的なリスク比あるいはリスク差を観察することによって評価できる。

LFS サーベイランスの問題点は、サーベイランスの対象が本来の定義とは異なり、本来であれ

ば、経過観察中の患者を含んでいることにある。そもそも、発端者となる LFS 患者・近親者に対する定期的な検査の提供と追跡をスクリーニングとするか、サーベイランスとするかも一定でなく、用語も混乱していた。

サーベイランスの対象は TP53 病的バリエーション保持者を対象とするところは一致しているが、発端者を原病変経過観察中の患者に対象とするかは研究により異なる。サーベイランス研究の代表とされるトロント研究では、サーベイランス参加群とサーベイランス非参加群では明らかに背景要因が異なっており、本来のサーベイランスの評価はできていなかった。一方、英国 SIGNIFY 研究は、原病変経過観察中の患者を除外し、サーベイランスの原則に基づいた評価を行っている数少ない研究である。

特に、初期の研究では診療と研究の識別が曖昧であり、サーベイランスと経過観察 (follow-up care) が混在している。この結果、研究間の対象者には相違があり、一律の比較や結果の統合を困難にしている。LFS サーベイランスのメタアナリシスではベースライン成績を収集している。未発症・既往歴に条件を設定した場合、がん発見率にも差異が見られた。今後のサーベイランス評価を行う上では、その目的は本来のサーベイランスなのか経過観察 (follow-up care) を明確にし、対象を限定すべきである。

文献

1. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>

4. サーベイランスの評価

トロントを始めとして、世界各国で LFS サーベイランスプログラムが検討されつつある。しかし、多くの研究はベースラインの報告に留まっており、プログラムの有効性評価には至っていない。LFS が希少疾患であることから、多くの研究は対象数は少なく、対象者の背景要因も異なり、当然、有病率も異なる。有病率の違いは、検査陽性率やがん検出率の差異に直接反映されている。ベースラインに限定した場合でも、LFS サーベイランスのメタアナリシスで、がん発見率も著しい差が確認され、対象者の異質性が高いことを反映している。

現段階の LFS サーベイランス研究では、悪性病変の検出率や検査陽性率の報告が主である。これらの指標は、サーベイランスの有効性を検討する上で初歩的な指標に過ぎない。がん検出率が高いことは、LFS のがん有病率が高いことを示しており、有効性や精度そのものを示していない。トロントおよびブラジルの研究では、サーベイランス参加群・非参加群を比較検討していたが、対象の選定、追跡、解析方法に問題があり、信頼性のある結果は得られなかった。

サーベイランスの有効性評価を正確に行うためには、疾患特異的な定義ではなく国際標準に基づく定型的方法に準拠すべきである。スクリーニングやサーベイランスの評価には一定のプロセスがある¹⁾。その中で適切なアウトカムを設定し、信頼性の高い研究を行うことが標準である。対象を患者に限定した診療現場からスクリーニングやサーベイランスに拡大するための第 1 段階となるのは、感度・特異度の算出である。感度はサーベイランスの効果(利益)を、特異度は不利益の代替指標となる。両者を正しく算出することで、サーベイランス実施の可否の可能性が予測で

きる。今回、一部の研究で試みに両者を算出しているが、検査の間隔や偽陽性の設定など不明確な点があった。偽陽性については独自の定義が用いられている研究もあるが、不利益の大きさを明確にするためには、標準的な定義を用いるべきである。サーベイランスの有効性を正しく評価していくための第1歩として、対象と至適基準(ゴールドスタンダード)、検査間隔等を明確にしたうえで、感度・特異度を算出することが必要である。

文献

1. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1054-1061.

5. サーベイランスの不利益

サーベイランス評価研究の多くは検査陽性率を報告している。その割合はおおむね 20~30%と極めて高い。その要因としては複数の検査を併用して行っていることと、全身 MRI 自体の問題がある。

MRI の普及により、予期せぬ病変(Incidentaloma)の発見が報告されている^{1,2)}。なかには生命にかかわる重篤な病変が見つかる場合もあるが、生命に影響のない病変も多数発見されている。この結果、過剰な検査や治療を誘発することになり、患者にとっては精神的・身体的負担、さらには経済的負担が生じる³⁾。Incidentaloma の管理についてのガイドラインはあるものの、管理方法が標準化されているわけではない⁴⁻⁹⁾。

最近のレビューでは、重篤な病変の発見は、脳と体幹の MRI では 3.9%、脳 MRI では 1.4%、腹部 MRI では 1.9%と報告されている¹⁾。しかし、不確実な病変を含むと、12.8%、1.7%、3.0%となった。Incidentaloma の定義が明確でないことから、脳 MRI では 22%との報告もある²⁾。いずれにせよ、MRI により標的病変以外の予期せぬ病変が見つかること、その多く生命に関わる重篤な疾患ではないことが示されている。

これまでの LFS サーベイランス研究においても、MRI により低悪性度病変と良性病変が多数発見されている。これらの病変は前がん病変とみなされる場合もあるが、すべての病変が悪性病変に移行するわけではない。生涯に亘る頻回な検査を行った場合には高頻度で Incidentaloma が検出される。現在、サーベイランスの「光」の部分である、より早期の発見に期待が大きいのが、LFS サーベイランスの導入は同時に新たな問題を生み出す可能性がある。

LFS サーベイランスに関する期待は発端者、近親者に大きく、参加者への QOL 調査の結果は良好であり、検査に前向きとあってよい。しかしながら、サーベイランスへの参加拒否者への調査は行われておらず、また参加者に対して Incidentaloma による不利益が十分に伝えられたかどうかは定かではない。非参加者がサーベイランスをどのように受け止めているか、また非参加理由の調査も必要である。その上で、Shared Decision Making を推進するためには、利益と不利益の両者が公平に情報提供されなくてはならない。

小児 MRI 検査では鎮静が行われているが、それに伴い、呼吸停止や心停止、死亡を含む有害事象が認められている。LFS サーベイランスには鎮静の必要な小児が含まれているが、サーベイレ

ンスを推奨する AACR レポート¹⁵⁾や NCCN ガイドライン¹⁶⁾では、小児の鎮静に関する有害事象が不利益としての記載が不十分であり、利益・不利益バランスは全く考慮されていない。

英国や米国ではすでに小児 MRI の鎮静に関するマニュアル・手引きやガイドラインが公表されている^{11,12,13)}。これらのガイドラインでは、鎮静剤の選択についても科学的根拠に基づいて推奨されている。一方、我が国でも 2013 年に日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会から「MRI 検査時の鎮静に関する共同宣言」が提示された¹⁰⁾。しかし、上記の提言は、特定の薬剤は推奨されておらず、むしろ小児 MRI 検査の実施の手引きとして具体的に示されている。共同宣言後、MRI 検査時の監視体制は改善されてはいるが、重篤な有害事象は依然報告されている。改善が困難な点は人的資源の問題が多いことから、LFS サーベイランス実施にも直接かかわってくる。有害事象については、LFS サーベイランス導入を検討する上で無視できない問題であり、さらに詳細な調査が必要である。

LFS サーベイランスのもう一つの問題は、複数の検査を併用するかという問題である。英国やブラジルでは全身 MRI に限定した検討が行われているが、北米では複数検査を用いた *intensive* なサーベイランスが行われている。複数の検査を併用することは、がん検出を増加させるよりも偽陽性者を増加させ、追加的な検査や治療も必要になる。さらには嚢胞や腺腫の発見が増加するだけでなく、甲状腺がんや DCIS 等の命に影響のないものを多く含むがんの検出が増加する。ごく一部の患者は早期発見の恩恵を被るが、このためには、多くの患者が偽陽性や過剰診断という不利益を受けることが避けられない。さらに、小児の検査には鎮静による有害事象があり、学会調査でも心停止の報告もあり、無視できるものではない。

現在は少数例を対象とした研究が、特殊な専門病院を中心に行われているが、スクリーニングやサーベイランスの普及により利益は増大するが、ある一定の段階に達すると、その利益は増加せず不利益や費用のみが増大してしまう¹⁴⁾。こうした現象は、*TP53* 病的バリエーション保持者のようなハイリスク者においても同様である。従って、検診の不利益を差し引いて検診の利益を最大化するには、必要な検診を適切な対象に過不足なく行うことが望ましい。サーベイランスの利益と不利益のバランスを考えるのであれば、複数検査を併用したインテンシブな検査だけではなく、単独検査により不利益を最小化できるプログラムを検討すべきであろう。

文献

1. O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ*. 2018 Jun 18;361: k2387
2. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Salman RA, Wardlaw JM, Sudlow CLM. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Nov 22;363: k4577.
3. Powell DK. Patient explanation guidelines for incidentalomas: helping patients not to fear the delayed surveillance. *AJR Am J Roentgenol*2014;202: W602.
4. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al., Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:894-904.
5. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, et al., American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009; 15:4503.

6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1-34.
7. Patel MD, Ascher SM, Paspulati RM, et al. Managing incidental findings on abdominal and pelvic CT and MRI, part 1: white paper of the ACR Incidental Findings Committee II on adnexal findings. *J Am Coll Radiol* 2013; 10:675-81.
8. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12:143-50.
9. Smith AD, Remer EM, Cox KL, et al. Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. *Radiology* 2012; 262:152-60.
10. 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会. MRI 検査時の鎮静に関する共同宣言. 2013. <https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20150129.pdf>
11. National Institute of Health and Care Excellence. Sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures. 2010. nice.org.uk/guidance/cg112
12. National Institute of Health and Care Excellence. 2018 surveillance of sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures (NICE guideline CG112). 2018. nice.org.uk
13. Coté CJ, Wilson S; American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1). pii: e20161212
14. Harris RP, Wilt TJ, Qaseem A. A value framework for cancer screening: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015; 162: 712-717
15. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23: e38-45.
16. NCCN. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines® in Oncology: Li-Fraumeni syndrome (Version 1.2012). ©2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.

6. サーベイランスの利益・不利益バランス

LFS サーベイランスについて、現段階で明確な科学的根拠はない。しかし、一方で、不利益は確実に存在する。

検査方法として主として検討されているのは、全身 MRI、乳房 MRI、脳 MRI、PET/CT、腹部超音波、さらにこれらを併用した複合検査である。複合検査は当然のことながら感度は増加し、特異度が下がる。複合検査を行った 4 施設の研究から、発見がんの 60%は全身 MRI により捕捉されている。他の検査を追加することで検出がんは増加するが、低悪性度や良性病変が増加する。全身 MRI の検査陽性率は平均 30%だが、全身 MRI を含む複数検査の併用法ではさらに検査陽性率は高くなる。各検査の診断能には限界があり、Prevalence screen と Incidence screen では感度・特異度にほとんど差がない¹⁾。従って、特異度の低い検査を繰り返すことで、対象者全員が偽陽性を経験し、膨大な追加検査をもたらすことになる。

AACR²⁾や NCCN³⁾のコンセンサス・レポートでは、多臓器を標的とした複数検査によるサーベイランスが推奨されている。しかし、利益の不明な段階では、不利益を増加させるばかりの複数検査によるサーベイランスは適切ではない。対象や標的病変を限定し、利益と不利益のバランス、それに伴う医療費の観点からサーベイランスの妥当性を検証すべきである。

文献

1. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Muller SH, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Rutgers EJ, de Koning HJ, Klijn JG; Dutch MRI Screening (MRISC) Study Group. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2318-26.
2. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23:e38-45.
3. NCCN. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines® in Oncology: Li-Fraumeni syndrome (Version 1.2012). ©2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.

Ⅷ. 研究への提言

LFS サーベイランスの導入には、当該患者のがん発症率の高さと、これに対して早期発見・早期治療介入により進行がんやがん死亡を減少できるという理論的仮説に基づいている。Analytic Framework においてモデル化した ①TP53 病的バリエーション保持者を診断する診断基準(リスクスコア)の診断精度、②TP53 病的バリエーション保持者に関連する各がん種の発症リスク、③各がん種に対する種々のサーベイランスの有効性、という複数の核となる要素から得られる総合的な効果によって、最終的なアウトカムの改善がもたらされる。これは TP53 遺伝学的検査から始まる一連の介入であり、この効果を証明するには、究極的には一連の介入をランダムに割り付け、全体の効果として長期予後と比較する無作為化比較試験が最も望ましい。しかし、LFS は稀な病態であり、最終的な長期アウトカムが評価可能で十分な統計学的パワーを有する大規模な無作為化比較試験の実施は現実的ではない。そこで次善的には核となる要素について実施する観察研究が第一の代替案となり、これをもとに二次的な検討(モデル研究など)を加えることとなる。

英国では、遺伝性乳がんについては BRCA1/2、TP53 などのハイリスク者に対するサーベイランスを行っている¹⁾。標的臓器に限定し、検査方法や対象年齢を明確にすることで、不利益をできるだけ抑えたサーベイランスを確立し、国家プログラムの導入を可能とした。そのために科学的根拠を作るために行われた MARIBS study ではハイリスク者の乳房 MRI、マンモグラフィの感度・特異度が計測され、引き続き生存率解析²⁾や費用効果分析³⁾が行われた。こうした段階的評価を経て、乳がんサーベイランスの NHS 導入が実現している。

遺伝学的検査の急速な普及に伴い、今後 LFS と診断される者が増加する可能性が見込まれる。がん発症リスクの極めて高い TP53 病的バリエーション保持者を今後どのように管理していくかが喫緊の課題となっている。現段階で LFS サーベイランスに関する科学的根拠はないが、システムティックレビューの成果を踏まえ、我が国における評価研究の実施を見据え、下記のプランを提言する。

今後、我が国の診療における発端者である LFS を有するがん患者・近親者への LFS サーベイランス導入を検討する上で、以下の評価を検討すべきである。

- 1) TP53 遺伝学的検査の病的バリエーション保持者は全例登録し、前向きに予後調査する。
- 2) TP53 遺伝学的検査を実施する際には、結果に拘わらず全例臨床研究として前方視的に登録し、最新の Chompret 基準のリスク評価を評価項目に加える。
- 3) 不利益の大きい複合検査ではなく、疾病負担やがん検出の効率を考慮して単独の検査によるサーベイランスを信頼性の高い方法で評価すべきである。第 1 段階として、LFS コア腫瘍を標的とした全身 MRI の感度・特異度を算出することが望ましい。
- 4) サーベイランスの不利益には、偽陽性、過剰診断、小児の鎮静による偶発症を含む有害事象、心理的影響について調査を行う。

文献

1. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care, and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2013.
2. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, Gadde S, Hurley E, Massat NJ, Maxwell AJ, Ingham S, Eeles R, Leach MO; MARIBS Group, Howell A, Duffy SW. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection

- and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun;145(3):663-72.
3. Griebisch I, Brown J, Boggis C, Dixon A, Dixon M, Easton D, Eeles R, Evans DG, Gilbert FJ, Hawnaur J, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Potterton J, Thompson D, Turnbull LW, Walker LG, Warren R, Leach MO; UK Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening (MARIBS) Study Group. Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Oct 9;95(7):801-10.

文献レビュー委員会委員名簿

委員長	濱島ちさと (医療技術評価、がん検診) 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健政策分野 教授
委員	寺澤 晃彦 (総合内科診療、臨床疫学) 藤田医科大学 医学部 救急総合内科 教授
	片山 貴文 (医療技術評価) 兵庫県立大学 看護学部 統計・情報系 教授
	山崎 文登 (小児科) 慶應義塾大学 医学部 小児科 助教
オブザーバー	熊本 忠史 (小児科) 国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 医長

* ()内は主たる専門分野

文献レビュー委員会メンバーの利益相反

- ・ ガイドラインの作成に関わるその他の委員は、特定の企業からの研究費などの支援を受けていない。

本レポート作成のための研究費

平成29ー平成元(2017-2019)年度 厚生労働省科学研究費補助金(がん政策研究事業)「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究」班(研究代表者 熊本忠史)に基づく。

謝辞

以下の方々には、「LFS サーベイランスのためのエビデンス・レポート」作成に関わる関連業務などを担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)。

浅井 淳子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室
冨永 育子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室
樋田 記子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室
中川由美子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策研究室
松島佳乃子 国立研究開発法人国立がん研究センター 検診研究部

Appendix

1. 文献検索式 検索 1、2、3、4、5、6、7、10
2. 構造化要約 CQ1、CQ2、CQ3、CQ4

1. 文献検索式

検索1	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed?	2017/8/23	PM1124_
検索式			
#1	li-fraumeni syndrome [MeSH]		
#2	#1 AND hasabstract [text]		

検索 1.1	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/1/4	PM1124+_
検索式			
#1	li-fraumeni syndrome [MeSH]		
#2	li-fraumeni [All Fields] AND syndrome [All Field]		
#3	li-fraumeni syndrome [All Field]		
#4	li [All Field] AND fraoumeni [All Field] AND syndrome [All Field]		
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4		

検索 1.2	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/6/9	PM112_
検索式			
#1	li-fraumeni syndrome [MeSH]		
#2	li-fraumeni [All Fields] AND syndrome [All Field]		
#3	li-fraumeni syndrome [All Field]		
#4	li [All Field] AND fraoumeni [All Field] AND syndrome [All Field]		
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4		
#6	#5 AND “2017/01/01”[PDAT]:”2018/05/31[PDAT]		

検索 2	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	EMBASE	2017/11/21	EB570_
検索式			
#1	‘li-fraumeni syndrome[MeSH] OR ‘li-fraumeni syndrome[All Fields]		
#2	#1 AND ”1991/01/01”[PDAT]:”2017/12/31”[PDAT]		

検索 3	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	医中誌 web	2017/12/5	ichu_254_
検索式			
#1	Li-Fraumeni 症候群/TH		
#2	LI-Fraumeni 症候群/AL		
#3	#1 OR #2		
#4	li-fraumeni/AL		
#5	症候群/TH OR syndrome/AL		
#6	#4 AND #5		

検索 4	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	EMBASE	2018/1/4	T3EB2176_
検索式			
#1	'li-fraumeni syndrome'[MeSH] OR 'li-fraumeni syndrome'[All Fields]		
#2	#1 AND "1991/01/01"[PDAT]:"2017/12/31"[PDAT]		
#3	'li-fraumeni' AND "1991/01/01"[PDAT]:"2017/12/31"[PDAT]		
#4	#2 OR #3		
#5	TP53		
#6	p53		
#7	germline		
#8	(#5 OR #6) AND #7 AND "1991/01/01"[PDAT]:"2017/12/31"[PDAT]		
#9	#8 NOT #4		

検索 5	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/1/22	T3PM1083
検索式			
#1	li-fraumeni syndrome		
#2	li-fraumeni		
#3	#1 OR #2		
#4	TP53		
#5	p53		
#6	germline		
#7	#4 OR #5		
#8	#7 AND #6		
#9	#8 NOT #3		

検索 5.1	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/6/9	TP53PM156
検索式			
#1	li-fraumeni syndrome		
#2	li-fraumeni		
#3	(#1 OR #2) AND ("2017/01/01"[Date - Publication] : "2018/05/31"[Date - Publication])		
#4	TP53		
#5	p53		
#6	(#4 OR #5) ("2017/01/01"[Date - Publication] : "2018/05/31"[Date - Publication])		
#7	germline		
#8	(#6 OR #7) AND ("2017/01/01"[Date - Publication] : "2018/05/31"[Date - Publication])		

検索 6	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	EMBASE	2018/7/11	LFS+TP53
検索式			
#1	'li-fraumeni syndrome'[MeSH] OR 'li-fraumeni syndrome'[All Fields]		
#2	#1 AND "2017/01/01"[PDAT]:"2018/7/11"[PDAT]		
#3	'li-fraumeni' AND "2017/01/01"[PDAT]:"2018/7/11"[PDAT]		
#4	#2 OR #3		
#5	TP53		
#6	p53		
#7	germline		
#8	(#5 OR #6) AND #7 AND "2017/01/01"[PDAT]:"2018/7/11"[PDAT]		
#9	#4 OR #8		

検索 7	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/10/26	PM24
検索式			
#1	breast [MeSH] OR breast [All Fields]		
#2	"magnetic resonance imaging" [MeSH]		
#3	magnetic [All Fields] AND resonance [All Fields] AND imaging [All Fields]		
#4	"magnetic resonance imaging" [All Fields] OR mri[All Fields]		
#5	#3 OR #4		
#6	#2 OR #5		
#7	#1 AND #6		
#8	TP53 [All Fields]		
#9	#7 AND #8		

検索 7	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2018/10/26	PM13
検索式			
#1	li[All Fields] AND fraumeni[All Fields]		
#2	"breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]		
#3	"magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields])		
#4	"magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields]		
#5	#3 OR #4		
#6	#1 AND #2 AND #5		

検索 8	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2019/4/22	CEA_PM15
検索式			
#1	li-fraumeni syndrome[MeSH]		
#2	li-fraumeni[All Fields] AND syndrome[All Fields]		
#3	li-fraumeni syndrome[All Fields]		
#4	li [All Fields] AND fraoumeni All Fields] AND syndrome[All Fields]		
#5	li-fraumeni syndrome TP53[All Fields]		
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5		
#7	economics[subheading]		
#8	economics[All Fields]		
#9	cost[All Fields]		
#10	“cost and cost analysis”[MeSH]		
#11	costs [All Fields] AND cost[All Fields] AND analysis[All Fields]		
#12	“cost and cost analysis” [All Fields]		
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12		
#14	#6 AND #13		

検索 9	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2019/4/22	CEA2_PM88
検索式			
#1	family[MeSH] OR family[All Fields] OR familial[All Fields]		
#2	risk[MeSH] OR risk[All Fields]		
#3	breast[All Fields] AND neoplasms[All Fields]		
#4	breast[All Fields] AND cancer[All Fields]		
#5	“breast neoplasms” [MeSH] OR #3 OR “breast neoplasms” [All Fields] OR #4		
#6	cost-benefit”[All Fields] AND analysis[All Fields]		
#7	cost[All Fields] AND effectiveness[All Fields]		
#8	“cost-benefit analysis” [MeSH] OR #6 OR “cost-benefit analysis” [All Fields]		
#9	diagnosis[Subheadings] OR diagnosis[All Fields]		
#10	mass[All Fields] AND screening[All Fields]		
#11	early[All Fields] AND detection[All Fields] AND cancer[All Fields]		
#12	“early detection cancer”[All Fields] OR “early detection cancer”[MeSH]		
#13	“mass screening” [All Fields] OR “mass screening”[MeSH]		
#14	screening[All Fields] OR screening[MeSH]		
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14		
#16	#1 AND #2 AND #5 AND #8 AND #15		

検索 10	検索データベース	検索日	文献識別ファイル名
	PubMed	2019/5/29	PM663_
検索式			
#1	"magnetic resonance imaging"[MeSH Terms]		
#2	"magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]		
#3	"magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields]		
#4	"child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]		
#5	sedation[All Fields]		
#6	#1 OR #2 OR #3		
#7	#6 AND #4 AND #5		

2. 構造化要約 CQ1, CQ2, CQ3, CQ4

CQ1. Champret 基準	P91
CQ2. 発症予測	P131
CQ3. 心理的影響	P145
CQ4. サーベイランス	P157

CQ1

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Marielle W G Ruijs, Senno Verhoef, Matti A Rookus, Roelof Pruntel, Annemarie H van der Hout, Frans B L Hogervorst, I Kluijt, Rolf H Sijmons, Cora M Aalfs, Anja Wagner, Margreet G E M Ausems, Nicoline Hoogerbrugge, Christi J van Asperen, Encarna B Gomez Garcia, Hanne Meijers-Heijboer, Leo P Ten Kate, Fred H Menko, Laura J van 't Veer.
題名	<i>TP53</i> germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes
雑誌	J Med Genet 2010; 47(6): 421-8
発行年	2010
地域	オランダ(アムステルダム、フローニンゲン)
研究デザイン	断面調査
目的	<i>TP53</i> 病的バリエント保持者の発見をもたらす効果的な基準の探索
スクリーニング方法	Chompret(2009)、古典的基準
対象抽出要件	LFS 関連がんのため <i>TP53</i> 遺伝学的検査が実施された者
対象数	180 家系
対象年齢	11 か月～69 歳、平均 34.2 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 13%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析、MLPA、DGGE
結果	Chompret 基準該当者の割合 58.3% (105/180)、 Chompret 基準の感度 92% (22/24)、特異度 46.8% (73/156)。 古典的 LFS 診断基準該当者の割合 6.1% (11/180)、 古典的 LFS 診断基準の感度 33% (8/24)、特異度 98.1% (153/156)。
文献番号	PM1124_364

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN.
題名	Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.
雑誌	J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
発行年	2009
地域	カナダ (Clinical Molecular Diagnostic Laboratory)
研究デザイン	断面調査
目的	TP53 病的バリエント保持者家系の臨床的特徴の探索
スクリーニング方法	Chompret (2001)、古典的基準
対象抽出要件	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された 525 人の DNA サンプルを解析。そのうち十分な家族歴が把握できた者
対象数	341 人
対象年齢	平均 29.7 歳 (最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 22%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析
結果	Chompret 基準該当者の割合 57.2% (195/341)、 Chompret 基準の感度 92% (69/75)、特異度 52.6% (140/266)。 古典的 LFS 診断基準該当者の割合 15.8% (54/341)、 古典的 LFS 診断基準の感度 40% (30/75)、特異度 99.2% (264/266)。
文献番号	PM1124_424

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR.
題名	<i>TP53</i> and <i>CDKN1A</i> mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes.
雑誌	Fam Cancer. 2017 Apr;16(2):243-248.
発行年	2017
地域	ブラジル(Instituto Nacional de Cancer、他 4 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系で <i>TP53</i> 病的バリエント保持者を発見すること
スクリーニング方法	Chompret (2015)、古典的基準
対象抽出要件	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系
対象数	39 家系
対象年齢	
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 21%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	Sanger sequencing、MLPA
結果	Chompret 基準該当者の割合 43.6% (17/39)、Chompret 基準の感度 75% (6/8)、特異度 64.5% (20/31)。古典的 LFS 診断基準該当者の割合 7.7% (3/39)、古典的 LFS 診断基準の感度 25% (2/8)、特異度 96.8% (30/31)。
文献番号	EB570_531

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性
著者	Bougeard G, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugières L, Chompret A, de Paillerets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaïti-Pellié C, Frébourg T; French LFS working group.
題名	Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families.
雑誌	J Med Genet. 2008 Aug;45(8):535-8.
発行年	2008
地域	フランス(French LFS network)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS 疑い家系における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を大規模に調査すること
スクリーニング方法	Chompret(2001)
対象抽出要件	French LFS network からリクルートした者
対象数	474 人
対象年齢	平均 20～30 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 17%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	automated sequencer (PE Applied Biosystems)
結果	Chompret 基準該当者の割合 48.9%(232/474)、感度 81.7%(67/82)、特異度 57.9%(227/392)。
文献番号	PM1124_453

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Cao AY, Jin W, Shi PC, Di GH, Shen ZZ, Shao ZM.
題名	Identification and characterization of two novel germ line p53 mutations in the non-LFS/non-LFL breast cancer families in Chinese population.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(2):295-303.
発行年	2010
地域	中国(breast disease clinical center、4 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝性乳がん者の TP53 病的バリエント保持を特定すること
スクリーニング方法	35 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	第 2 度近親者以内に乳がんか卵巣がんの家族歴のある 35 歳未満発症者(がんの既往・明確な家族歴のない者と比較)
対象数	1,008 人
対象年齢	35 歳未満
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 0.2%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンシング
結果	35 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 23.8% (240/1,008)、感度 100% (2/2)、特異度 76.3% (768/1,006)。
文献番号	PM1124_423

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Børresen AL, Andersen TI, Garber J, Barbier-Piroux N, Thorlacius S, Eyfjörd J, Ottestad L, Smith-Sørensen B, Hovig E, Malkin D, et al.
題名	Screening for germ line <i>TP53</i> mutations in breast cancer patients.
雑誌	Cancer Res. 1992 Jun 1;52(11):3234-6.
発行年	1992
地域	ノルウェー(Oslo)
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査すること
スクリーニング方法	35 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	35 歳未満発症乳がん患者(それ以外の乳がん患者)
対象数	207 人
対象年齢	35 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	CDGE
結果	35 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 19.3%(40/207)、感度 50%(1/2)、特異度 80.9%(166/205)。
文献番号	PM1124_1063

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC.
題名	Spectrum of mutations in <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , and <i>TP53</i> in families at high risk of breast cancer.
雑誌	JAMA. 2006 Mar 22;295(12):1379-88.
発行年	2006
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がんリスクが高い家族における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	30 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	発端者が浸潤性乳がんて家系内に 4 人以上乳がん卵巣がん、 <i>BRCA</i> 陰性のがん。30 歳未満の者。(同一条件で 30 歳以上の者と比較)
対象数	291 人
対象年齢	50 歳以上、40~49 歳、30~39 歳、30 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1%
アウトカム	1) <i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度 2) 年齢別バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析、MLPA
結果	1) 30 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 4.8% (14/291)、感度 100% (3/3)、特異度 96.2% (277/288)。 2) <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、50 歳以上で 0% (0/73)、40~49 歳で 0% (0/127)、30~39 歳で 0% (0/77)、30 歳未満で 21.4% (3/14)
文献番号	PM1124_540

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Li JY, Jing R, Wei H, Wang M, Xiaowei Q, Liu H, Jian L, Ou JH, Jiang WH, Tian FG, Sheng Y, Li HY, Xu H, Zhang RS, Guan AH, Liu K, Jiang HC, Ren Y, He JJ, Huang W, Liao N, Cai X, Ming J, Ling R, Xu Y, Hu CY, Zhang J, Guo B, Ouyang L, Shuai P, Liu Z, Zhong L, Zeng Z, Zhang T, Xuan Z, Tan X, Liang J, Pan Q, Chen L, Zhang F, Fan LJ, Zhang Y, Yang X, BoLi J, Chen C, Jiang J.
題名	Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer.
雑誌	Int J Cancer. 2019 Jan 15;144(2):281-289.
発行年	2019
地域	中国(26 のセンター病院)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝性乳がんリスクが高い患者大規模集団で <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	31 歳未満の遺伝性乳がん疑い、41 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	中国の 26 センターから収集した遺伝的リスクの高い一連の乳がん患者。31 歳未満の者。(同一条件で 31 歳以上の者と比較)
対象数	937 人
対象年齢	31 歳未満、41 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1.9%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析、NGS
結果	31 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 26.3% (246/937)、感度 55.6% (10/18)、特異度 74.3% (683/919)。41 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 67.5% (632/937)、感度 100% (18/18)、特異度 33.2% (305/919)。

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Arcand SL, Maugard CM, Ghadirian P, Robidoux A, Perret C, Zhang P, Fafard E, Mes-Masson AM, Foulkes WD, Provencher D, Narod SA, Tonin PN.
題名	Germline <i>TP53</i> mutations in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation-negative French Canadian breast cancer families.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr;108(3):399-408.
発行年	2008
地域	カナダ (Quebec)
研究デザイン	断面調査
目的	<i>BRCA1/2</i> 陰性の乳がん家系における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	50 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	50 歳未満の者で HBOC の基準を満たした <i>BRCA1/2</i> 陰性者(家族歴・ <i>BRCA1/2</i> 陽性・陰性を問わない乳がんの者と比較)
対象数	937 人
対象年齢	50 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.5%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析
結果	50 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 12.0%(52/433)、感度 100%(2/2)、特異度 88.4%(381/431)。
文献番号	PM1124_489

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, Dweik D, Salahat M, Jaraysa T, Abu Rayyan A, Casadei S, Mandell JB, Gulsuner S, Lee MK, Walsh T, King MC, Levy-Lahad E, Kanaan M.
題名	Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in <i>TP53</i> .
雑誌	Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):750-756.
発行年	2017
地域	パレスチナ(4つの施設)
研究デザイン	断面調査
目的	原発性乳がん治療を受けた者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	41歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	41歳未満乳がん または 2親等以内に乳がん卵巣がんの家族歴のある浸潤性乳がんの者(それ以外の浸潤性乳がんの者と比較)
対象数	875人
対象年齢	41歳以上、41歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1%
アウトカム	1) <i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度 2) 年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	1) 41歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 51.8%(453/875)、感度 100%(9/9)、特異度 48.7%(422/866)。 2) 年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Pelttari LM, Shimelis H, Toiminen H, Kvist A, Törnngren T, Borg Å, Blomqvist C, Bützow R, Couch F, Aittomäki K, Nevanlinna H.
題名	Gene-panel testing of breast and ovarian cancer patients identifies a recurrent RAD51C duplication.
雑誌	Clin Genet. 2018 Mar;93(3):595-602.
発行年	2018
地域	フィンランド(Helsinki University Hospital)
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん卵巣がん患者への遺伝子パネル検査による <i>TP53</i> 病的バリエント保持を調査
スクリーニング方法	41 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	乳がんと卵巣がん患者で遺伝学的検査受診者。41 歳未満の者 (それ以外の 41 歳以上の者と比較)
対象数	95 人
対象年齢	41 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 4.2%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA パネルシーケンス解析
結果	41 歳未満の遺伝性乳がん疑いの割合 19.0% (18/95)、感度 100% (4/4)、特異度 84.6% (77/91)。
文献番号	LFS+ <i>TP53</i> _111

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, Hartman AR, Winer EP, Garber JE.
題名	Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer.
雑誌	J Clin Oncol. 2016 May 1;34(13):1460-8.
発行年	2016
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の 25 種類のがん感受性遺伝子変異を調査
スクリーニング方法	乳がん患者全般
対象抽出要件	46 歳未満
対象数	488 人
対象年齢	28 歳～88 歳
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 0%
アウトカム	年齢階層別の TP53 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析、NGS
結果	TP53 病的バリエント保持割合は、 46 歳以上で 0%(0/308)、46 歳未満で 0%(0/180)
文献番号	T3EB2176_1870

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, Katagiri T, Yoshida T, Nakamura S, Sugano K, Miki Y, Hirata M, Matsuda K, Spurdle AB, Kubo M.
題名	Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls.
雑誌	Nat Commun. 2018; Oct 4;9(1):4083.
発行年	2018
地域	日本
研究デザイン	断面調査
目的	11 種類の乳がん感受性遺伝子変異を調査
スクリーニング方法	乳がん患者と一般女性
対象抽出要件	50 歳以上、40~49 歳、19~39 歳
対象数	7,051 人
対象年齢	19 歳~70 歳以上
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 0.2%
アウトカム	年齢階層別の TP53 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	TP53 病的バリエント保持割合は、50 歳以上で 0.2% (8/4416)、40~49 歳で 0.2% (4/1711)、19~39 歳で 0.8% (4/506)

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Yang XR, Devi BCR, Sung H, Guida J, Mucaki EJ, Xiao Y, Best A, Garland L, Xie Y, Hu N, Rodriguez-Herrera M, Wang C, Jones K, Luo W, Hicks B, Tang TS, Moitra K, Rogan PK, Dean M.
題名	Prevalence and spectrum of germline rare variants in <i>BRCA1/2</i> and <i>PALB2</i> among breast cancer cases in Sarawak, Malaysia.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2017 Oct;165(3):687-697.
発行年	2017
地域	マレーシア
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の複数のがん感受性遺伝子変異を調査
スクリーニング方法	乳がん患者全般
対象抽出要件	50歳以上、40~49歳、20~39歳
対象数	465人
対象年齢	20歳~60歳以上
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.4%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、50歳以上で 0%(0/248)、40~49歳で 0.7%(1/152)、20~39歳で 1.6%(1/64)
文献番号	T3EB2176_2059

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, Costa MM, Vieira R, Filho Fde A, Pitombo MB, F Leal PR, Royer R, Zhang P, Narod SA.
題名	The R337H mutation in <i>TP53</i> and breast cancer in Brazil.
雑誌	Hered Cancer Clin Pract. 2012 Mar 28;10(1):3.
発行年	2012
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	乳がん患者全般(AC Camargo Cancer Center Oncogenetics Department のデータベース)
対象抽出要件	40 歳以上、40 歳未満
対象数	390 人
対象年齢	20 歳～60 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.5%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 保持バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、40 歳以上で 0%(0/301)、40 歳未満で 2.2%(2/89)
文献番号	PM1124_286

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, Zehnbauser B, Rausch G, Shelton B, Prestigiacomo L, Vogelstein B, Davidson N.
題名	Inherited p53 gene mutations in breast cancer.
雑誌	Cancer Res. 1992 May 15;52(10):2984-6.
発行年	1992
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	40 歳未満の乳がん患者全般
対象抽出要件	40 歳未満
対象数	126 人
対象年齢	31-40 歳、31 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.8%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、31~40 歳 0.9%(1/110)、31 歳未満で 0%(0/17)
文献番号	PM1124_1066

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Giacomazzi J, Correia RL, Palmero EI, Gaspar JF, Almeida M, Portela C, Camey SA, Monteiro A, Pinheiro M, Peixoto A, Teixeira MR, Reis RM, Ashton-Prolla P.
題名	The Brazilian founder mutation <i>TP53</i> p.R337H is uncommon in Portuguese women diagnosed with breast cancer.
雑誌	Breast J. 2014 Sep-Oct;20(5):534-6.
発行年	2014
地域	ポルトガル
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	46 歳未満の乳がん患者全般
対象抽出要件	46 歳未満
対象数	100 人
対象年齢	46 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、46 歳未満で 0% (0/100)
文献番号	PM1124_178

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, Young R, Lynch H, Ghadirian P, Robidoux A, Londono J, Vasquez G, Gomes M, Costa MM, Dimitrakakis C, Gutierrez G, Pilarski R, Royer R, Narod SA.
題名	The prevalence of germ-line <i>TP53</i> mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30.
雑誌	Fam Cancer. 2009;8(4):563-7.
発行年	2009
地域	カナダ
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	30 歳未満の乳がん患者全般
対象抽出要件	30 歳未満
対象数	95 人
対象年齢	30 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、30 歳未満で 0%(0/95)
文献番号	PM1124_398

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Rummel SK, Lovejoy L, Shriver CD, Ellsworth RE.
題名	Contribution of germline mutations in cancer predisposition genes to tumor etiology in young women diagnosed with invasive breast cancer.
雑誌	Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug;164(3):593-601.
発行年	2017
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	40 歳未満の浸潤性乳がん患者全般
対象抽出要件	40 歳未満
対象数	118 人
対象年齢	40 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 0.8%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、40 歳未満で 0.8% (1/118)
文献番号	T3EB2176_1581

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Carraro DM, Koike Folgueira MA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepischi AC, de Carvalho AF, de Carvalho Mota LD, Puga RD, do Socorro Maciel M, Michelli RA, de Lyra EC, Grosso SH, Soares FA, Achatz MI, Brentani H, Moreira-Filho CA, Brentani MM.
題名	Comprehensive analysis of <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> and <i>TP53</i> germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil.
雑誌	PLoS One. 2013;8(3):e57581.
発行年	2013
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	36 歳未満の浸潤性乳がん患者全般
対象抽出要件	36 歳未満
対象数	54 人
対象年齢	22~35 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 1.9%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、22~35 歳で 1.9% (1/54)
文献番号	T3EB2176_254

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC.
題名	Population-based estimate of the contribution of <i>TP53</i> mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study.
雑誌	Cancer Res. 2010 Jun 15;70(12):4795-800.
発行年	2010
地域	オーストラリア
研究デザイン	断面調査
目的	乳がん患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	30 歳未満の浸潤性乳がん患者全般
対象抽出要件	30 歳未満
対象数	52 人
対象年齢	30 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 3.8%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、30 歳未満で 3.8%(2/52)
文献番号	PM1124_365

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(遺伝性乳がん疑い群の年齢)
著者	Yang X, Wu J, Lu J, Liu G, Di G, Chen C, Hou Y, Sun M, Yang W, Xu X, Zhao Y, Hu X, Li D, Cao Z, Zhou X, Huang X, Liu Z, Chen H, Gu Y, Chi Y, Yan X, Han Q, Shen Z, Shao Z, Hu Z.
題名	Identification of a comprehensive spectrum of genetic factors for hereditary breast cancer in a Chinese population by next-generation sequencing.
雑誌	PLoS One. 2015 Apr 30;10(4):e0125571.
発行年	2015
地域	中国(26 のセンター病院)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝性乳がんリスクが高い患者大規模集団で <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を調査
スクリーニング方法	31 歳未満の遺伝性乳がん疑い、41 歳未満の遺伝性乳がん疑い
対象抽出要件	中国の 26 センターから収集した遺伝的リスクの高い一連の乳がん患者
対象数	102 人
対象年齢	51 歳以上、36~50 歳、35 歳未満、31 歳未満
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 2.9%
アウトカム	年齢階層別の <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	DNA シーケンス解析、NGS
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合は、51 歳以上で 0%(0/16)、36~50 歳で 0%(0/45)、35 歳未満で 2.6%(1/38)、31 歳未満で 10%(2/20)
文献番号	T3EB2176_2057

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (副腎皮質腫瘍)
著者	Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, et al.
題名	Prevalence and functional consequence of <i>TP53</i> mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: A children's oncology group study.
雑誌	J Clin Oncol. 2015;33(6):602-9.
発行年	2015
地域	カナダ、米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Children's Oncology Group study から小児の副腎皮質腫瘍患者 55 人、および、The Hospital for Sick Children にて 20 歳未満の副腎皮質腫瘍で血液サンプルを提供するよう求められた 34 人を対象
対象数	88 人
対象年齢	20 歳未満
対象者の特徴	小児の副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	
結果	小児の副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 61%、異型接合 R337H を除外すると <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 50% であった。
文献番号	PM1124_159

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Raymond VM, Else T, Everett JN, et al.
題名	Prevalence of germline <i>TP53</i> mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma.
雑誌	J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):E119-25.
発行年	2013
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	University of Michigan Endocrine Oncology Program にて、2009年12月1日から2011年10月31日に、副腎皮質腫瘍と診断された患者
対象数	114人
対象年齢	3~82歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	
結果	副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 病的バリエント保持者は18歳未満で100%、18歳以上で6%であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	PM1124_258

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Sandrini F, Villani DP, Tucci S, et al.
題名	Inheritance of R337H p53gene mutation in childrenwith sporadic adrenocorticaltumor.
雑誌	Horm Metab Res. 2005;37(4):231-235.
発行年	2005
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Division of Endocrinology of the School of Medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo にて、副腎皮質腫瘍(ACT)と診断された小児および成人患者
対象数	26 人
対象年齢	0~71 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
方法	
結果	副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 異型接合 R337H 病的バリエント保持者は小児で 12/16 人 (75%)、成人で 1/5 人(20%)であった。
文献番号	T3EB2176_1613

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, et al.
題名	Genomic landscape of pediatric adrenocortical tumors.
雑誌	Nat Commun. 2015;6:6302.
発行年	2015
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	St Jude Children's Research Hospital International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry にて、副腎皮質腫瘍(ACT)として診断・登録された患者
対象数	37 人
対象年齢	0~15 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍の <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 68%、異型接合 R337H を除外すると <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 52% であった。
文献番号	EB570_235

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, et al.
題名	<i>TP53</i> germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma.
雑誌	J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):E476-85.
発行年	2012
地域	ドイツ
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	German Adrenocortical Carcinoma Registry (2003 年開始)に登録された成人を含む副腎皮質がん患者
対象数	103 人
対象年齢	18~78 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	成人を含む副腎皮質腫瘍患者 103 人の <i>TP53</i> 病的バリエント保持者は 4 人であった。40 歳未満の副腎皮質腫瘍患者 23 人では、 <i>TP53</i> 病的バリエント保持者は 3 人であった。
文献番号	PM1124_297

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al.
題名	Are there low-penetrance <i>TP53</i> Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors.
雑誌	Am J Hum Genet. 1999;65(4):995-1006.
発行年	1999
地域	英国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Manchester Children's Tumor Registry に登録された小児の副腎皮質がん患者。病院に紹介された登録外の3人を含む。
対象数	13人
対象年齢	0~27歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 85%であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	PM1124_779

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Mastellaro MJ, Seidinger AL, Kang G, et al.
題名	Contribution of the <i>TP53</i> R337H mutation to the cancer burden in southern Brazil: Insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors.
雑誌	Cancer. 2017;123(16):3150-3158.
発行年	2017
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	1980年12月から2014年12月に the Boldrini Children's Center で副腎皮質腫瘍と診断された患者で、少なくとも3年間追跡調査が行われた者。
対象数	55人
対象年齢	3~32歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 100%であった。

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al.
題名	Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.
雑誌	J Clin Oncol. 2009;27(8):1250-6.
発行年	2009
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された DNA サンプル
対象数	21 人
対象年齢	0~38 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における全対象で <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 67%であった。年齢別では 18 歳未満で 80%、18 歳以上で 33%であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	PM1124_424

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性 (副腎皮質腫瘍)
著者	Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al.
題名	The landscape of genomic alterations across childhood cancers.
雑誌	Nature. 2018;555(7696):321-327.
発行年	2018
地域	ドイツ、デンマーク
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	International Cancer Genome Consortium PedBrain Project
対象数	8 人
対象年齢	18 歳未満
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	18 歳未満の副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 50% であった。異型接合 R337H を除外しても同様であった。
文献番号	LFS+ <i>TP53</i> _94

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質腫瘍)
著者	Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al.
題名	Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer.
雑誌	N Engl J Med. 2015;373(24):2336-2346.
発行年	2015
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	the St. Jude Washington University Pediatric Cancer Genome Project
対象数	39 人
対象年齢	20 歳未満
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	18 歳未満の副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 69% であった。異型接合 R337H を除外すると 18 歳未満の副腎皮質腫瘍患者の <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 52% であった。
文献番号	T3EB2176 / T3PM1083

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(副腎皮質がん、腺腫)
著者	Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, et al.
題名	Association of the highly prevalent <i>TP53</i> R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil.
雑誌	Cancer. 2011;117(10):2228-35.
発行年	2011
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	副腎皮質腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Boldrini Children's Center にて 2002 年以降に診断された小児
対象数	21 人
対象年齢	0~7 歳
対象者の特徴	副腎皮質腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	副腎皮質腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 62% であった。副腎皮質がんでは 80%、副腎皮質腺腫では 50% であった。
文献番号	PM1124_343

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(脈絡叢がん、乳頭腫)
著者	Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, et al.
題名	Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline <i>TP53</i> R337H mutation in southern Brazil.
雑誌	PLoSOne. 2011;6(3):e18015.
発行年	2011
地域	ブラジル
研究デザイン	断面調査
目的	脈絡叢腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Pequeno Principe Hospital にて 1992 年から 2010 年に脈絡叢腫瘍と診断された者
対象数	29 人
対象年齢	0~13 歳
対象者の特徴	脈絡叢腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	脈絡叢腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 48%であった。脈絡叢がんでは 64%、乳頭腫では 0%であった。
文献番号	PM1124_325

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(脈絡叢がん、乳頭腫)
著者	Gozali AE, Britt B, Shane L, et al.
題名	Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010.
雑誌	PediatrBloodCancer. 2012;58(6):905-9.
発行年	2012
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	脈絡叢腫瘍における TP53 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	The Children's Hospital Los Angeles にて 1991 年から 2010 年に脈絡叢腫瘍と診断された者
対象数	23 人
対象年齢	0~16 歳
対象者の特徴	脈絡叢腫瘍患者
アウトカム	TP53 病的バリエント保持割合
方法	
結果	脈絡叢腫瘍患者における TP53 病的バリエント保持率は 17%であった。脈絡叢がんでは 36%、乳頭腫では 0%であった。
文献番号	PM1124_302

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(脈絡叢がん、乳頭腫)
著者	Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al.
題名	<i>TP53</i> alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors.
雑誌	J Clin Oncol. 2010;28(12):1995-2001.
発行年	2010
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	脈絡叢腫瘍における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	Hospital for Sick Children、Children's Hospital of Los Angeles、Collaborative Human Tissue Network にて脈絡叢腫瘍と診断された者
対象数	24 人
対象年齢	
対象者の特徴	脈絡叢腫瘍患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	脈絡叢腫瘍患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 33%であった。脈絡叢がんでは 44%、乳頭腫では 0%であった。
文献番号	PM1124_373

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(横紋筋肉腫)
著者	Gozali Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al.
題名	Anaplastic rhabdomyosarcoma in <i>TP53</i> germline mutation carriers.
雑誌	Cancer. 2014;120(7):1068-75.
発行年	2014
地域	カナダ、米国
研究デザイン	断面調査
目的	横紋筋肉腫における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	1985 年より Boston Children's Hospital、Hospital for Sick Children から横紋筋肉腫で抽出した小児。および、拡大コホートから抽出した横紋筋肉腫の小児
対象数	15 人
対象年齢	1~12 歳
対象者の特徴	横紋筋肉腫患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	横紋筋肉腫患者における <i>TP53</i> 病的バリエント保持率は 73%であった。
文献番号	PM1124_207

CQ	CQ1
内容	Chompret 基準の妥当性(横紋筋肉腫)
著者	Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P.
題名	Sarcomas in <i>TP53</i> germline mutation carriers: a review of the IARC <i>TP53</i> database.
雑誌	Cancer. 2012;118(5):1387-96.
発行年	2012
地域	米国
研究デザイン	断面調査
目的	横紋筋肉腫における <i>TP53</i> 病的バリエント保持割合を評価
対象抽出要件	the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program のデータと、the International Agency for Research on Cancer <i>TP53</i> database のデータから肉腫を抽出し比較
対象数	1362 人(横紋筋肉腫)
対象年齢	5 歳未満～50 歳以上
対象者の特徴	横紋筋肉腫患者
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合
結果	<i>TP53</i> 病的バリエント保持者の腫瘍の 25%を肉腫が占めていた。5 歳未満では横紋筋肉腫が多く見られた OR 11.6(95%CI: 6.1-21.9)。
文献番号	PM1124_302 /PM1124_306

CQ2

CQ	CQ2
国	米国
タイトル	Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk.
著者	Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC.
雑誌	Am J Hum Genet. 2003 Apr;72(4):975-83.
目的	小児軟部肉腫患者家系のがんリスク調査(p53 変異、性)
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	米国テキサス MDACC で診療を受けた小児軟部肉腫患者で ≥ 3 年生存した患者とその近親者(159 家系 \rightarrow 遺伝子検査を受けたのは 107 家系(発端者 107 人、近親者 3257 人のみ)
検査	生殖系列細胞の p53 変異 <ul style="list-style-type: none"> 末梢血由来 DNA で Ex 8 - cod 298(I); Ex 10 - cod 363(II); Ex 5 - cod 175(III); Ex 5 - cod 184(IV); Ex 5 - cod 133; Int 9; Ex 7 - cod 248 を検討 上記 I-IV については Ex 2-11 に対する SSCP 法+直接塩基配列決定法+出芽酵母を用いた機能的変異検出法 107 家系: 92 家系は発端者のみ、3 家系は近親者のみ、12 家系は発端者と家族両者が検査を受けた 親 1 人、子孫に 1 人遺伝子変異が同定された場合、未検査でも変異陽性とした
アウトカム	発症がん(除非メラノーマ皮膚がん)の種類と頻度(発見率)、コネクティカット州がん登録を利用した標準化罹患比(SIR)
アウトカムの確認方法	診療記録と死亡登録、フォローアップ期間不明
結果	<p>CQ3 : 56 例が p53 変異キャリアの診断(p53 変異なし 3,201 人)</p> <p>CQ3-1</p> <ul style="list-style-type: none"> TP53 キャリア 56 人(発端者除く)では乳がん 14 例、軟部肉腫 11 例、肺がん 9 例、消化器がん 7 例、婦人科がん 7 例、骨肉腫 5 例、脳腫瘍 3 例が観察された。 TP53 キャリア 63 人(発端者含む)では肉腫 28 例、乳がん 17 例、脳腫瘍 3 例、白血病 4 例、肺がん 9 例、大腸がん 5 例、前立腺がん 2 例が観察された。 TP53 キャリア 56 人(発端者除く)の一般集団との比較(SIR)では全がん 41.1(29.9–55.0)の他、軟部肉腫 302.8(130.4–596.8)、骨肉腫 289.0(93.1–674.4)、乳がん 105.1(55.9–179.8)、脳腫瘍 45.0(9.0–131.5)、白血病 47.3(12.7–121.1)、多発性骨髄腫 171.6(19.2–619.6)、卵巣がん がん 120.5(32.4–308.5)、肺がん 38.5(16.6–76.0)、前立腺がん 52.2(5.8–188.7)にて有意差があった。 <p>CQ3-2</p> <ul style="list-style-type: none"> p53 変異陽性者の年代別がん発症率 12%(20 代), 35%(30 代), 52%(40 代), 80%(50 代)(p53 変異陰性者 3201 人ではそれぞれの年代で 0.7%, 1.0%, 2.2%, 5.1% ; 統計学的検定なし) <p>CQ3-3</p> <ul style="list-style-type: none"> truncating mutation 35 人とミスセンス mutation 21 人では累積がん発症率(p=0.84)および部位別がん発症率(データ発表なし)に差がある証拠はなかった。
備考	発端者については陽性者 7 人と少なく検討無し。このほかに、発端者と近親者全てを含めた合同解析が報告あるが CQ には当てはまらない。

CQ	CQ2
国	米国
タイトル	Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome.
著者	Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC.
雑誌	Hum Genet. 2005 Dec;118(3-4):489-98.
目的	小児軟部あるいは骨肉腫患者家系のがんリスクが世代で変わるか
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	米国テキサス MDACC で診療を受けた小児軟部肉腫(≧3 年生存者のみ)あるいは骨肉腫患者の近親者 10 家系(1 家系より必ず p53 陽性者が含まれる)
検査	生殖系細胞の p53 変異 ・末梢血由来 DNA で Ex 2-11 に対する SSCP 法+直接塩基配列決定法+出芽酵母を用いた機能的変異検出法
アウトカム	世代・性別のがん発症率(あるいは無がん生存率)(除非メラノーマ皮膚がん)、コネクティカット州がん登録を利用した対照群との比較検討
アウトカムの確認方法	はがき・電話での調査+診療記録と死亡登録で確認、フォローアップ期間 44.6 年
結果	<p>CQ3 : 145 例が p53 変異キャリアの診断(p53 変異なし 689 人)</p> <p>CQ3-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ p53 変異陽性は陰性に対して(HR=)15.7 倍の発症率であった(p<0.0001)。 ・ コネクティカット州対照群データと比し、変異キャリアは若年世代・高齢世代ともに男性で一貫してがん発症率が高い傾向にあった(具体的な数字データなし、p<0.001)が、女性では若年世代のみ有意な結果であった(p<0.001) <p>CQ3-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ p53 変異陽性者は陰性者と同じがん発症が多い KM 曲線が提示されるが、具体的な数字データや統計学的検定は実施なし。 ・ SEER の一般集団を比較対象として解析データでは HR でリスクを示し、最高 HR は若年者世代男は 133.3、高齢者世代男は 15.1、若年者世代女は 165.4、高齢者世代女は 26.4 であった。 <p>CQ3-3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 累積がん発症率の予測モデルに truncating mutation とミスセンス mutation の情報を加えてもイベント予測能が改善する証拠はなかった。
備考	若年世代(発端者と同世代)・高齢世代(親世代、祖父母世代)での比較に焦点を当てた研究。P53 陽性者(キャリア)の数が少なく、研究焦点に変異の有無を含めた検討は実施せず。

CQ	CQ2
国	米国
タイトル	Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome.
著者	Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC.
雑誌	Cancer Res. 2006 Aug 15;66(16):8287-92.
目的	小児軟部肉腫患者家系のがん発症リスク因子モデルの構築(p53 変異、性、p53 以外の観察されていない因子)
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	米国テキサス MDACC で診療を受けた小児軟部肉腫患者で ≥ 3 年生存した患者の近親者 3,034 人から選ばれた 63 人 TP52 変異キャリアと 223 人陰性者(陽性患者家系より)、1,813 人陰性者(陰性患者家系より)、938 人変異について不明者(不明の患者家系より)
検査	<ul style="list-style-type: none"> 発端者は全員 p53 検索\rightarrow陽性であれば親族(第 1 親等から遠方にリスクに応じて展開)、陰性であれば検索中断 詳細は MDACC b の同様研究参照(既報)
アウトカム	がん(除非メラノーマ皮膚がんおよび CIS)発症について予測モデルの構築
アウトカムの確認方法	診療記録と死亡登録、フォローアップ期間不明
結果	<p>CQ3-1(全がん)</p> <ul style="list-style-type: none"> p53 変異と性の interaction を考慮したモデルが最適と考えられた 男性では p53 変異を有すると(変異無の男性を比較対象として)で(OR=)151(95%信頼区間 60-380)倍オッズが上がる 女性では p53 変異を有すると(変異無の女性を比較対象として)で(OR=)1075(95%信頼区間 358-3299)倍オッズが上がる
備考	<ul style="list-style-type: none"> p53 変異を有する場合、女性は男性と比し 7.1(95%信頼区間 2.5-20.3)倍オッズが上がる(CQ 外) p53 以外の観測されていないがん発症リスク因子をモデルで仮定し、この仮想因子も組み込んだリスクモデルも提唱(CQ 外)

CQ	CQ2
国	米国
タイトル	Joint effects of germ-line <i>TP53</i> mutation, MDM2 SNP309, and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome.
著者	Wu CC, Krahe R, Lozano G, Zhang B, Wilson CD, Jo EJ, Amos CI, Shete S, Strong LC.
雑誌	Hum Genet. 2011 Jun;129(6):663-73.
目的	小児軟部肉腫患者家系のがん発症リスク因子モデルの構築(p53 変異、性、MDM2 SNP309)
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ・ p53 変異を 1 人以上含む 19 家系(MDACC で治療を受けた小児軟部肉腫(≧3 年生存者のみ)6 人、骨肉腫患者 5 人)、MDACC に研究目的で紹介された重複がん 2 人、遺伝子カウンセリング 5 人、副腎がん 1 人) ・ 全 463 人(p53 陽性 129 人、陰性 169 人、165 人不明)
検査	詳細は MDACC b の同様研究参照(既報)
アウトカム	がん(除非メラノーマ皮膚がんおよび CIS)発症について予測モデルの構築
アウトカムの確認方法	診療記録と死亡登録、フォローアップ期間不明
結果	<p>CQ3-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ p53 変異と性の interaction に MDM2 SNP309 を考慮したモデルが最適と考えられた ・ 男性では p53 変異を有すると(変異無の男性を比較対象として)で 18.5(95%信頼区間 8.3-41.3 倍 risk が上がる ・ 女性では p53 変異を有すると(変異無の女性を比較対象として)で 43.8(95%信頼区間 18.5-103.5)倍 risk が上がる
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ p53 変異を有する場合、女性は男性と比し 2.4(95%信頼区間 1.3-4.4)倍 risk が上がる(CQ 外) ・ p53 と MDM2 SNP309 を同時に考慮したリスクも報告している(CQ 外)

CQ	CQ2
国	米国
タイトル	Sex-specific effect of the <i>TP53</i> PIN3 polymorphism on cancer risk in a cohort study of <i>TP53</i> germline mutation carriers.
著者	Fang S, Krahe R, Bachinski LL, Zhang B, Amos CI, Strong LC.
雑誌	Hum Genet. 2011 Dec;130(6):789-94.
目的	<i>TP53</i> キャリアで <i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D、挿入 I、ホモ型 II)によるがん発症パターンの違い
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ・早期発症肉腫あるいは多重がん患者で p53 変異を含む家系(詳細は既報 Fang 2010) ・<i>TP53</i> キャリア 213 人と非キャリア 399 人(257 野生型、不明 133 人、コントロール 9 人)
検査	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>TP53</i> キャリア 213 人中 152 PIN3 多型検査、非キャリア 399 人全員多型検査を実施 ・多型検査は Bachinski 2003 の方法で評価した
アウトカム	がん発症
アウトカムの確認方法	記載なし
結果	<p>CQ3-3(全がんでバリエーション別のがん発症)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<i>TP53</i> キャリアで <i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D 対挿入 I またはホモ型 II)により発症がんのタイプが違う証拠はない(p=0.300)
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>TP53</i> キャリアで <i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D 対挿入 I またはホモ型 II)によりがん発症年齢が異なる証拠はなく(21.1 歳対 24.0 歳、p=0.4847)(CQ 外) ・<i>TP53</i> PIN3 多型(欠失 D 対挿入 I またはホモ型 II)によりがん発症年齢が異なる証拠は <i>TP53</i> 非キャリアにもなかった(51.0 歳対 39.5 歳、p=0.2546)(CQ 外)

CQ	CQ2
国	オランダ
タイトル	<i>TP53</i> germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes.
著者	Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, Kluijdt I, Sijmons RH, Aalfs CM, Wagner A, Ausems MG, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Meijers-Heijboer H, Ten Kate LP, Menko FH, van 't Veer LJ. <i>TP53</i> germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. <i>J Med Genet.</i> 2010 Jun;47(6):421-8.
雑誌	<i>J Med Genet.</i> 2010 Jun;47(6):421-8.
目的	(がん患者の遺伝子検査のスクリーニング基準の感度・特異度)、 <i>TP53</i> 陽性家系の特定癌発症リスク
デザイン	対象家系の観察研究(コホート様デザイン)
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> 元集団は <i>TP53</i> 変異のスクリーニング基準を満たす患者からの 180 家系 <i>TP53</i> 陽性者がいる家系(24 家系)からキャリアとその 1 親等親族(発端者も含まれたか記載が不明確) <i>TP53</i> 陰性 LFL 家系から <i>TP53</i> 検査を受けたがん患者とその 1 親等親族
検査	<p>生殖系列細胞の p53 変異</p> <ul style="list-style-type: none"> 末梢血由来 DNA で直接塩基配列決定法(エクソン 2-11 と近傍のイントロン-エクソン領域)あるいは DGGE で評価 107 家系: 92 家系は発端者のみ、3 家系は近親者のみ、12 家系は発端者と家族両者が検査を受けた 親 1 人、子孫に 1 人遺伝子変異が同定された場合、未検査でも変異陽性とした
経過観察期間	
アウトカム	がん発症を一般集団のがん発症率(がん登録から利用)と比較
アウトカムの確認方法	診療記録と病理レポート
結果	<p>CQ3: 52 例(24 家系より)の p53 変異キャリア</p> <p>CQ3-1(対照群は一般集団)</p> <ul style="list-style-type: none"> がん全体 RR=4 (95%CI: 2.2-4.8); 有意にリスクが上昇した特定癌は骨肉腫 107 倍、軟部腫瘍 61 倍、乳がん 6.4 倍、脳腫瘍 35 倍、大腸がん 2.8 倍、肝癌 18 倍、すい臓がん 7.3 倍 <p>CQ3-2</p> <p>初めての腫瘍発症年齢は平均 34.2 歳(範囲: 11 か月~69 歳)</p>
備考	LFL 基準を満たす患者からの家系で <i>TP53</i> 陽性者のリスクもサブ解析データであり: 人数など詳細は不明(0 家系より由来)。がん全体、結合織腫瘍、乳がん、脳腫瘍、大腸がん、肝癌、腎がんにて一般集団と比し有意な発症率上昇があった。

CQ	CQ2
国	ブラジル
タイトル	Impact of neonatal screening and surveillance for the <i>TP53</i> R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors.
著者	Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stinghen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC.
雑誌	J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.
目的	新生児 <i>TP53</i> R337H mutation スクリーニング+サーベイランス
デザイン	新生児コホート
対象集団	ブラジル小児副腎皮質腫瘍の多発地域の新生児(対象 18 万人→171649 人参加)
検査	生殖系列細胞の p53 R337H mutation <ul style="list-style-type: none"> ・エクソン 10 を含めた領域の PCR 産物が HhaI エンドヌクレアーゼ処理にて 2 分しなければ変異陽性 ・陽性者のみ直接塩基配列同定法で確認
経過観察期間	フォローアップ期間 3~6.7 年
アウトカム	小児副腎皮質腫瘍の発症を観察
アウトカムの確認方法	変異陽性者は定期診察、ホルモン測定(DHEAS)、超音波にて 15 歳までサーベイランス
結果	CQ3 : 461 例(0.27%)の p53 R337H 変異キャリア CQ3-1 <ul style="list-style-type: none"> ・変異陽性者における副腎皮質腫瘍 2 年累積発症率 0.7 ± 0.49 (平均±標準誤差)%、5 年累積発症率 2.21 ± 0.9 (平均±標準誤差)% ・変異の有無での副腎皮質腫瘍発症リスク : 変異陽性(11/461)対陰性(2/171631)で有意差あり(指標の報告なし : $p < 0.001$) ・変異検出の副腎皮質腫瘍発症予測精度 : 感度 84.6%、特異度 99.7% CQ3-2 上記 B2-2 のデータがそれぞれ 2 歳、5 歳までの累積発症率(浸透率)
備考	腫瘍発症前検査のため、B2-like だが、結果は小児のみ。変異の頻度は男女差がなかったが、副腎皮質腫瘍発症頻度は女兒に多い傾向があった(P=0.06)

CQ	CQ2
国	IARC データベース(白人主要居住国 92.5%)
タイトル	Sarcomas in <i>TP53</i> germline mutation carriers: a review of the IARC <i>TP53</i> database.
著者	Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P.
雑誌	Cancer. 2012 Mar 1;118(5):1387-96
目的	<i>TP53</i> 変異陽性者の肉腫の特徴(文献に基づくデータベースのため発端者かキャリアか不明)
デザイン	<i>TP53</i> 陽性者の肉腫発症と一般集団の肉腫(コントロール)との違いの検討
対象集団	<i>TP53</i> 変異陽性がん発症患者または陽性キャリア(陽性者がいる家系(531 家系)から抽出)
検査	詳細記載なし
経過観察期間	
アウトカム	肉腫発症率、肉腫別発症率、一般集団(米国 SEER の白人データ)での肉腫発症との違い
アウトカムの確認方法	データベースに登録された ICD コード第 3 版
結果	<p>CQ3-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・純粋な肉腫発症率のデータは記載なし。全発症癌の 17.4%が肉腫であった。<i>TP53</i> 変異陽性の女性については一般集団と比し肉腫の発症率が高かった(OR=1.69; 95%CI: 1.01-2.80; p=0.04)。両性・男性についてはデータなし ・肉腫全体では、一般集団と比し <i>TP53</i> 陽性者が骨肉腫であることが多い (P=0.0002)これは小児でも成人でも同様 ・5 歳未満(さらに 3 歳未満)では <i>TP53</i> 陽性者は横紋筋肉腫であることが多い (P<0.0001) <p>CQ3-3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コドン 273 の変異では横紋筋肉腫が起りやすい傾向(OR=2.5; 95%CI= 0.9-7.2; P 報告なし) ・コドン 245 と 282 の変異では脂肪肉腫が高頻度(具体的な統計学的データなし) ・DNA 結合部位外の変異は平滑筋肉腫と関連(OR=10.1; 95%CI: 3.4-29.9; P=0.0003) ・コドン 220/275/282/334 の変異をまとめると肉腫以外のがんより肉腫の頻度が高い(OR=3.1; 95%CI: 1.5-6.4; P=0.001) ・DNA 結合部位のミスセンス変異は横紋筋肉腫・骨肉腫の頻度が高く、DNA 結合部位以外のミスセンス変異はこれらが低い ・その他の肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫ではミスセンス以外の変異が多い
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・コドン 273 の変異では横紋筋肉腫が起りやすい傾向(OR=2.5; 95%CI= 0.9-7.2; P 報告なし)

CQ	CQ2
国	IARC データベース(特定地域なし)
タイトル	Transcriptional functionality of germ line p53 mutants influences cancer phenotype.
著者	Monti P, Ciribilli Y, Jordan J, Menichini P, Umbach DM, Resnick MA, Luzzatto L, Inga A, Fronza G.
雑誌	Clin Cancer Res. 2007 Jul 1;13(13):3789-95
目的	TP53 変異陽性者で 8 つの発がん抑制メカニズムに対する機能の低下程度から発症年齢を予測
デザイン	TP53 変異陽性キャリアコホート
対象集団	TP53 変異陽性キャリアのがん発症患者
検査	<ul style="list-style-type: none"> TP53 変異陽性者で 8 つの発がん抑制メカニズム(p21/WAF1、MDM2、BAX、14-3-3j、p53AIP1、GADD45、NOXA、p53R2)に対する機能の低下程度から 3 群に分類、発症年齢を予測 ミスセンス変異は機能の「重症欠損」(正常型の<25%)、機能の「部分欠損」(正常型の≥25%)、ミスセンス以外の変異は「その他欠損」と TP53 変異陽性を 3 つにグループ化。
経過観察期間	
アウトカム	発症がん全体の 72%を占める軟部肉腫、骨肉腫、乳がん、脳腫瘍、血液腫瘍(白血病とリンパ腫)、副腎がん、肺がんに限定して発症年齢
アウトカムの確認方法	データベースに登録された ICD コード第 3 版
結果	CQ3-3 <ul style="list-style-type: none"> 特記されているがん種に関するリスクは、部分欠損が乳がんが高率(P=0.05)、軟部肉腫が低率(P=0.0006)、骨肉腫が低率(0.07)
備考	<ul style="list-style-type: none"> 発症年齢は部分欠損は 31 歳、重症欠損は 15 歳(P=0.0007)、その他欠損は 25 歳であった(CQ 外)。

CQ	CQ2
国	フランス(the French LFS network)
タイトル	The MDM2 285G-309G haplotype is associated with an earlier age of tumor onset in patients with Li-Fraumeni syndrome.
著者	Renaux-Petel M, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Fourneaux S, Bessenay E, Frébourg T, Bougeard G.
雑誌	Fam Cancer. 2014 Mar;13(1):127-30.
目的	TP53 変異陽性のがん発症者における MDM2 SNP 285-309 のがん早期発症における役割
デザイン	TP53 変異陽性者コホート
対象集団	TP53 変異陽性(ほとんどは Chompret 基準を満たす)キャリア
検査	<ul style="list-style-type: none"> TP53 変異については直接塩基配列同定法と Quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments MDM2 SNP309(T/T vs. G/T G/G)、SNP285(G/G vs. C/G)と SNP285-309(G-T vs. G-G vs. C-G)の多型解析
経過観察期間	記載なし
アウトカム	初発がんの発症年齢
アウトカムの確認方法	記載なし
結果	<p>CQ3-1(195 人(173 家系)で検討)</p> <ul style="list-style-type: none"> 発症率：乳がん(61; 31.3%)、軟部肉腫(37; 19%)、副腎皮質癌(24; 12.3%)、骨肉腫(23; 11.8%)、脳腫瘍(19; 9.7%)、血液腫瘍(9; 4.6%)、その他(22; 11.3%)；陰性群の比較データなし
備考	<p>TP53 自体のバリエーションではないため直接 CQ には当てはまらないが、関連因子による検討</p> <ul style="list-style-type: none"> MDM2 SNP309：T/T 27.3 歳 vs. G/T または G/G 23.1 歳(P=0.093) SNP285：G/G 23.5 歳 vs. C/G 24.9 歳(P=0.943) SNP285-309：G-G を含むもの 22.6 歳 vs. それ以外 27.5 歳 (P=0.044)；サブ解析では女性は有意差あったが男性ではなかった
	PM1124_223

CQ	CQ2
国	フランス (the French LFS network)
タイトル	Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From <i>TP53</i> Mutation Carriers.
著者	Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Consolino E, Brugières L, Caron O, Benusiglio PR, Bressac-de Paillerets B, Bonadona V, Bonaïti-Pellié C, Tinat J, Baert-Desurmont S, Frebourg T.
雑誌	J Clin Oncol. 2015 Jul 20;33(21):2345-52.
目的	<i>TP53</i> 変異キャリアのがん発症疫学
デザイン	<i>TP53</i> 変異キャリアのコホート様研究
対象集団	1730 人の LFS を示唆する患者家系の <i>TP53</i> 変異キャリア(つまり患者の親族 415 人)
検査	<ul style="list-style-type: none"> 末梢血由来 DNA の <i>TP53</i> エクソン 11 を PCR で増幅、サンガー法シーケンシングで <i>TP53</i> 変異同定 上記で同定できない場合は Quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments を実施
経過観察期間	約 20 年
アウトカム	発症癌の種類と頻度(B2-2)、変異の種類に伴う発症年齢(CQ 外)
アウトカムの確認方法	詳細は不明だが、医学遺伝情報士がフォローアップ内容を統一フォームに記載
結果	<p>がん発症対象者 322 人(<i>TP53</i> 陽性キャリアは 415 人)</p> <p>CQ3-1</p> <ul style="list-style-type: none"> キャリア全体としては 5%を超える腫瘍は乳がん(60%(女性のみ))、軟部肉腫(27%)、骨肉腫(16%)、脳腫瘍(13%)、副腎皮質癌(13%)、肺がん(6%) 小児キャリアでは 5%を超える腫瘍は骨肉腫(30%)、副腎皮質癌(27%)、脳腫瘍(26%)、軟部肉腫(23%)、白血病(9%) <p>CQ3-2</p> <ul style="list-style-type: none"> 初発がんの発症年齢平均 24.9 歳(中央値 27 歳 ; 女性の方が 11 歳高い(17 歳対 28 歳)) 乳がんを除けば男性 17 歳対女性 13 歳 <p>CQ3-3(変異のバリエーションで年齢差検討)</p> <ul style="list-style-type: none"> ミスセンス 23.8 歳 対 その他 27.0 歳 (差なし) ミスセンス 23.8 歳 対 機能欠失 28.5 歳 (P=0.0354) ミスセンス 23.8 歳 対 ゲノム再編成 35.8 歳 (P=0.0042) ドミナントネガティブミスセンス 21.3 歳 対 その他 27.0 歳 (P=0.0121) ドミナントネガティブミスセンス 21.3 歳 対 機能欠失 28.5 歳 (P=0.0042) ドミナントネガティブミスセンス 21.3 歳 対 ゲノム再編成 35.8 歳 (P=0.0008) 変異位置が <i>TP53</i> DNA 結合部位の内対外(差なし)
備考	PM1124_134

CQ	CQ2
国	USA (NCI)
タイトル	Risks of first and subsequent cancers among <i>TP53</i> mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort.
著者	Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, Bremer RC, Rosenberg PS, Savage SA.
雑誌	Cancer. 2016 Dec 1;122(23):3673-3681.
目的	<i>TP53</i> 変異キャリアのがん発症疫学
デザイン	<i>TP53</i> 変異キャリアのコホート様研究
対象集団	<i>TP53</i> 変異を有する 107 家系(発端者は LFS、LFL、 <i>TP53</i> 変異陽性者またはその 1-2 親等、脈絡叢がん、副腎皮質がん、3 重複がん)、1,269 人に由来する <i>TP53</i> 変異キャリア 286 人、そのうち、すでに何らかのがん発症者(第 1 がん発症者)191 人
検査	詳細は不明
経過観察期間	平均 28.2 年(キャリア全体)、平均 7.3 年(第 1 がん発症者)
アウトカム	発症癌の種類と頻度(B2-2)、発症年齢(B2-3)
アウトカムの確認方法	病理レポート、手術記録、コンサルテーション受診録、診療録、死亡記録
結果	<p><i>TP53</i> 変異キャリア 286 人</p> <p>CQ3-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初発がん発症者全体(193 人)で≥ 10 件：乳がん(76)、軟部肉腫(41)、脳腫瘍(23)、骨肉腫(18) ・初発がん 0~17 歳で≥ 10 件：軟部肉腫(12)、骨肉腫(11)、脳腫瘍(10) ・初発がん 18~29 歳で≥ 10 件：乳がん(26)、軟部肉腫(10) ・初発がん 30~44 歳で≥ 10 件：乳がん(42)、軟部肉腫(10) ・続発がん発症者全体(95 人)で≥ 10 件：乳がん(42)、軟部肉腫(16) <p>CQ3-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・累積 50% 発症率：女性 31 歳、男性 46 歳 ・累積 100% 発症率：男女ともに 70 歳
備考	陰性者との比較データなし

CQ	CQ2
国	デンマーク
タイトル	Clinical characteristics and registry-validated extended pedigrees of germline <i>TP53</i> mutation carriers in Denmark.
著者	Stoltze U, Skytte AB, Roed H, Hasle H, Ejlersen B, Overeem Hansen TV, Schmiegelow K, Gerdes AM, Wadt K.
雑誌	PLoS ONE, 2018 Jan 11;13(1): e0190050.
目的	デンマークの <i>TP53</i> 陽性家全例のまとめ
デザイン	コホート様研究
対象集団	<i>TP53</i> mutation 陽性者とその親族をデンマーク王国のすべての遺伝子研究部門から収集して陽性者のみ(可能性例まで含む)で検討(15 家系 {このうち 1 家系は IARC データベースから発見}、50 人 {遺伝子検査にて確定者 30 人、遺伝歴より確実 6 人、可能性あり 14 人}、悪性疾患発症 50 イベント)
検査	2012 年までは <i>TP53</i> の PCR と Sanger direct sequencing、2012 年からは次世代シーケンシング法(Roche NimbleGen : <i>TP53</i> の全エクソン(NM_000546)および他の 5 遺伝子)
観察期間期間	記載なし
アウトカム	<i>TP53</i> の病的バリエーション(ドミナントネガティブ : DNA 結合部位 DBD 内のミスセンス変異有)の有無と初発がん発症年齢の関連(解析単位 : 個人)
アウトカムの確認方法	電子カルテ、病理および検査データ、デンマークがん登録、デンマーク死亡登録、デンマーク病理登録
結果	CQ3-3 15 家系に 14 種類の異なる <i>TP53</i> 病的バリエーションが認められた。ドミナントネガティブの有(DBD 内のミスセンス変異)と無(DBD 外のミスセンス変異またはミスセンス変異以外の変異)では発症年齢に差がある証拠なし(平均 25.9 歳 対 28.7 歳, Log-rank? p = 0.65)。CQ には関係ないが世代間での初発年齢の差もなかった。
備考	公表された KM 曲線では 41 イベントしか観察されず、available-case analysis と予測される。
Ref. ID	LFS+ <i>TP53</i> _171

CQ3

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Alderfer MA, Lindell RB, Viadro CI, Zelley K, Valdez J, Mandrell B, Ford CA, Nichols KE.
題名	Should Genetic Testing be Offered for Children? The Perspectives of Adolescents and Emerging Adults in Families with Li-Fraumeni Syndrome.
雑誌	J Genet Couns. 2017 Oct;26(5):1106-1115.
発行年	2017
地域	米国(The Children's Hospital of Philadelphia 他、計 7 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝学的検査に対して LFS 本人がどのように考えているかを明らかにすること
対象抽出要件	小児のための遺伝学的検査に関する親の意志決定を調べるより大きな研究に参加した家系から募集（親研究では、少なくとも家族の 1 人に 22 歳より前に TP53 遺伝学的検査を求められた家系を対象 → 親研究の終了後、12 歳～25 歳に成長した子がいる家系に参加依頼）
対象数	12 人
対象年齢	12~25 歳
対象者の特徴	LFS 家系で TP53 遺伝学的検査を求められた子(本人が成長して 12 歳～25 歳になった者)
アウトカム	遺伝学的検査の利益、不利益
方法	インタビュー、質的記述的研究
結果	<p>利点:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児に検査を実施すべき 12/12(100%)、 2. 厳格な基準の基で実施すべき 6/12(50%)、 3. リスクステータス/遺伝子傾向の理解 12/12(100%)、 4. 疾病予防の努力に向かう 11/12(92%)、 5. 不安の軽減/(生きる)力の増加 6/12(50%)、 6. 家族の利点のため 4/12(33%)、 7. 医学研究への寄与 2/12(17%)。 <p>欠点:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 陽性判定に伴う負の感情 7/11(64%)、 2. 血液検査に伴う肉体的苦痛 4/11(36%)、 3. 時間の消費 1/11(9%)、 4. 保険加入のしにくさ 1/11(9%)、 5. 高額である 1/11(9%)。
文献番号	PM1124_37

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Lammens CR, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, Ruijs MW, van Os TA, Spruijt L, Gómez García EB, Kluijdt I, Nagtegaal T, Verhoef S, Bleiker EM.
題名	Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences.
雑誌	J Clin Oncol. 2010 Jun 20;28(18):3008-14.
発行年	2010
地域	オランダ(9つの family cancer clinic。DNA laboratory of the Netherlands Cancer Institute の大きな断面調査研究の一部)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝学的検査に対する受容・社会心理的影響を明らかにすること
対象抽出要件	DNA laboratory of the Netherlands Cancer Institute の大規模断面調査研究の一部から、TP53 病的バリエント保持の 18 家系を選択
対象数	142 人
対象年齢	17~75 歳
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持者
アウトカム	苦悩(distress)、心配(worry)、遺伝学的カウンセリング受診率、遺伝学的検査受診率
方法	自記式の質問票
結果	<p>肯定的側面:</p> <ol style="list-style-type: none"> 事前確率 50%と推定された 119 人(キャリアと推定された 23 人を除外)のうち、71/119 人(60%)は遺伝学的カウンセリングを受診、65/71 人(92%)は遺伝学的検査を受診した。 遺伝学的カウンセリングと遺伝学的検査を受けた 52 人において、遺伝的カウンセリングに対して、44%は満足、54%は大変満足と回答。 <p>否定的側面:</p> <ol style="list-style-type: none"> 遺伝学的検査を受けなかった(まだ受けていない)理由は、ローン担保や生命保険の加入(24%)、結果に対する恐れ(24%)、遺伝学的検査の利点を見出せない(18%)だった。22%(4/18 人)は、未来か近い将来遺伝学的検査を受けるつもり、45%は未定、33%は受けないと回答した。 LFS に関する苦悩(distress)では、女性(オッズ比 4.3; 95% CI, 1.1 to 17.0)、社会的支援の不足(オッズ比 1.3; 95% CI, 1.0 to 1.5)が関連していた。 LFS に関する心配(worry)では、がんになるという高いリスク認識が関連していた。 SF-36 では、肉体的苦痛以外では、キャリア群、リスク 50%群、非キャリア群に有意差はみられなかった。
文献番号	PM1124_368

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Peterson SK, Pentz RD, Marani SK, Ward PA, Blanco AM, LaRue D, Vogel K, Solomon T, Strong LC.
題名	Psychological functioning in persons considering genetic counseling and testing for Li-Fraumeni syndrome.
雑誌	Psychooncology. 2008 Aug;17(8):783-9.
発行年	2008
地域	米国 (The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center)
研究デザイン	断面調査
目的	遺伝学的カウンセリング・遺伝学的検査に対する心理・社会的指標を調査
対象抽出要件	以前に M.D.アンダーソンがんセンターの LFS の遺伝学的検査に関する研究に参加した 18 歳以上の者
対象数	92 人
対象年齢	18~81 歳
対象者の特徴	LFS 家系・親族
アウトカム	苦悩(distress)、自己効力感の低さ
方法	アンケート調査、断面調査
結果	欠点の関連要因を解析。がん特異的な苦悩(distress)と関連した要因は、生活の質の低さ、TP53 病的バリエーション保持に由来するリスクの認識(perceived risk)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)、がんが影響する 1 親等の人数であった。陽性判定に対する対処における自己効力感の低さと関連した要因は、がんに対する大きな心配(worry)、TP53 遺伝学的検査の判断の葛藤(conflict)、がん罹患の経験の無さ(no personal history)であった。
文献番号	PM1124_445

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Peters JA, Kenen R, Bremer R, Givens S, Savage SA, Mai PL.
題名	Easing the Burden: Describing the Role of Social, Emotional and Spiritual Support in Research Families with Li-Fraumeni Syndrome.
雑誌	Genet Couns. 2016 Jun;25(3):529-42.
発行年	2016
地域	米国 (The National Cancer Institute - LFS study)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS 本人とその家系・親族の心理的側面・社会的支援(友人とのつながり)を調査
対象抽出要件	LFS/LFL で、がん治療中の者を除外
対象数	66 人
対象年齢	12~60 歳以上
対象者の特徴	LFS 家系・親族
アウトカム	BSI-18、Individual Information Questionnaires (IQ)、社会的支援とうつ (depression)、不安(anxiety)
方法	アンケート調査、インタビュー調査
結果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 家族と友人の感情への支援と身体化・具現化(somatization)には負の相関があった($r = -0.90, p = 0.016, n=36$)。 2. 高齢(年齢)とうつ状態(depression)には負の相関があった($r = 0.25, p = 0.05, n= 59$)。 3. TP53 変異の有無で不安(anxiety)に有意差があった($p = 0.029$)。 4. TP53 変異者では、有意差はないが、友人からの 4 つの支援(宗教、情報、触知、感情)と不安には正の相関があった($r = 0.32, p = 0.059$)。
文献番号	PM1124_113

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Alderfer MA, Zelle K, Lindell RB, Novokmet A, Mai PL, Garber JE, Nathan D, Scollon S, Chun NM, Patenaude AF, Ford JM, Plon SE, Schiffman JD, Diller LR, Savage SA, Malkin D, Ford CA, Nichols KE.
題名	Parent decision-making around the genetic testing of children for germline TP53 mutations.
雑誌	Cancer. 2015 Jan 15;121(2):286-93.
発行年	2015
地域	米国(The Children's Hospital of Philadelphia 他、計 7 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	子供に遺伝学的検査を受けさせるかどうか親の検査受容を明らかにすること
対象抽出要件	以前に M.D.アンダーソンがんセンターの LFS の遺伝学的検査に関する研究に参加した者で TP53 遺伝学的検査の対象となる小児(22 歳未満)がいる親
対象数	172 家系
対象年齢	29~68 歳
対象者の特徴	LFS の子どもがいる親
アウトカム	診断検査(有症状時)の受容、予防検査(無症状時)の受容
方法	アンケート調査、インタビュー調査
結果	<p>(1)159/172 家系(92%)が TP53 遺伝学的検査を受入れると回答。診断検査は 137/144 家系(95%)、予防検査 22/28 家系(79%)よりも優位に高かった (P= .008)。</p> <p>(2)インタビューした 39 家系による検査の利点は、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.「小児の健康増進」 予測検査:11/12(92%) 診断検査:17/27(63%)(p=0.12)、 2.「知る必要性がある」 予測検査: 11/12(92%) 診断検査:17/27(63%)(p=0.12)、 3.「なぜがんになったかを理解」 予測検査: 1/12(8%) 診断検査:22/27(81%) (p<.001)、 4.「他の親族にリスクを示す」 予測検査: 4/12(33%) 診断検査:18/27 (67%)(p=.08)、 5.「研究で他の人のためになる」 予測検査: 2/12(17%) 診断検査:10/27(37%)(p=.28)。 <p>(3)検査の欠点は、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.「心理社会的な関心」 予測検査:9/12(75%) 診断検査:14/27(52%)(p=0.29)、 2.「プライバシー/保険会社」 予測検査:8/12(67%) 診断検査:7/27(26%)(p=.03)
文献番号	PM1124_174

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う心理的影響
著者	Peterson SK, Pentz RD, Blanco AM, Ward PA, Watts BG, Marani SK, James LC, Strong LC.
題名	Evaluation of a decision aid for families considering p53 genetic counseling and testing.
雑誌	Genet Med. 2006 Apr;8(4):226-33.
発行年	2006
地域	米国 (The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center)
研究デザイン	断面調査
目的	映像教材の判断支援ツールを利用することで遺伝学的カウンセリング・遺伝学的検査を受けようとするかを調査すること
対象抽出要件	以前に M.D.アンダーソンがんセンターの LFS の遺伝学的検査に関する研究に参加した 18 歳以上の者
対象数	57 家系
対象年齢	18~75 歳
対象者の特徴	LFS 家系・親族
アウトカム	検査の受け入れ、うつ、心配、リスク認知、自己効力感
方法	アンケート調査、インタビュー調査
結果	ロジスティクス回帰分析の結果より、映像教材の判断支援ツールを利用する前後で、「検査の受け入れの葛藤(受けるかどうか)」は、オッズ比 0.17(0.04-0.65、P = 0.01)と有意に減少した。同様に、「がんを発症する心配」、「知識」の平均スコアは男女とも改善し(p<0.001)、「うつ状態」の平均スコアは男性で有意に改善した(p<0.05)。
文献番号	PM1124_535

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Marielle W G Ruijs, Senno Verhoef, Matti A Rookus, Roelof Pruntel, Annemarie H van der Hout, Frans B L Hogervorst, I Kluijt, Rolf H Sijmons, Cora M Aalfs, Anja Wagner, Margreet G E M Ausems, Nicoline Hoogerbrugge, Christi J van Asperen, Encarna B Gomez Garcia, Hanne Meijers-Heijboer, Leo P Ten Kate, Fred H Menko, Laura J van 't Veer.
題名	TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes
雑誌	J Med Genet 2010; 47(6): 421-8
発行年	2010
地域	オランダ(アムステルダム、フローニンゲン)
研究デザイン	断面調査
目的	TP53 病的バリエント保持者の発見をもちらす効果的な基準の探索
スクリーニング方法	Chompret (2009)、古典的基準
対象抽出要件	LFS 関連がんのため TP53 遺伝学的検査が実施された者
対象数	180 家系
対象年齢	11 か月～69 歳、平均 34.2 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 13%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析、MLPA、DGGE
結果	Chompret 基準の偽陰性 8%(2/24)、偽陽性 53.2%(83/156)。古典的 LFS 診断基準の偽陰性 67%(16/24)、偽陽性 1.9%(3/156)。
文献番号	PM1124_364

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS, Weitzel JN.
題名	Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations.
雑誌	J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
発行年	2009
地域	カナダ(Clinical Molecular Diagnostic Laboratory)
研究デザイン	断面調査
目的	TP53 病的バリエント保持者家系の臨床的特徴の探索
スクリーニング方法	Chompret(2001)、古典的基準
対象抽出要件	Clinical Molecular Diagnostic Laboratory に送付された 525 人の DNA サンプルを解析。そのうち十分な家族歴が把握できた者
対象数	341 人
対象年齢	平均 29.7 歳(最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 22%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	DNA シーケンス解析
結果	Chompret 基準の偽陰性 8%(6/75)、偽陽性 47.4%(126/266)。古典的 LFS 診断基準の偽陰性 60%(45/75)、偽陽性 0.8%(2/266)。
文献番号	PM1124_424

CQ	CQ3
内容	TP53 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR.
題名	TP53 and CDKN1A mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes.
雑誌	Fam Cancer. 2017 Apr;16(2):243-248.
発行年	2017
地域	ブラジル (Instituto Nacional de Cancer、他 4 施設)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系で TP53 病的バリエント保持者を発見すること
スクリーニング方法	Chompret(2015)、古典的基準
対象抽出要件	LFS/LFL の基準を満たす発端者家系
対象数	39 家系
対象年齢	
対象者の特徴	TP53 病的バリエント保持割合 21%
アウトカム	TP53 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	Sanger sequencing、MLPA
結果	Chompret 基準の偽陰性 25%(2/8)、偽陽性 35.5%(11/31)。古典的 LFS 診断基準の偽陰性 75%(6/8)、偽陽性 3.2%(1/31)。
文献番号	EB570_531

CQ	CQ3
内容	<i>TP53</i> 遺伝学的検査に伴う不利益(偽陰性、偽陽性)
著者	Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugieres L, Chompret A, de Pailletets BB, Stoppa-Lyonnet D, Bonaiti-Pellie C, Frebourg T; French LFS working group.
題名	Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families.
雑誌	J Med Genet. 2008 Aug;45(8):535-8.
発行年	2008
地域	フランス(French LFS network)
研究デザイン	断面調査
目的	LFS 疑い家系における <i>TP53</i> 病的バリエント保持を大規模に調査すること
スクリーニング方法	Chompret (2001)
対象抽出要件	French LFS network からリクルートした者
対象数	474 人
対象年齢	平均 20～30 歳 (最初の腫瘍発見時の年齢)
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエント保持割合 17%
アウトカム	<i>TP53</i> 病的バリエント保持に対する感度、特異度
方法	automated sequencer (PE Applied Biosystems)
結果	Chompret 基準の偽陰性 18.3% (15/82)、偽陽性 31.0% (165/392)。
文献番号	PM1124_453

CQ4

CQ	CQ4
目的	サーベイランス評価
著者	Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D.
題名	Biochemical and imaging surveillance in germline <i>TP53</i> mutation carriers with Li-Fraumenisindrome: a prospective observational study.
雑誌	Lancet Oncol. 2011 Jun;12(6):559-67.
発行年	2011
地域	カナダ
研究デザイン	前向きコホート研究(ツーマーム)
スクリーニング方法	全身がんサーベイランスプログラム 小児：腹部超音波検査、尿検査、血液検査、脳 MRI、全身 MRI 成人；マンモグラフィ、乳房触診、脳 MRI、全身 MRI、腹部超音波検査、皮膚科診察、下部内視鏡検査、血液検査
対象抽出要件	リフラメニ症候群の家系
対象数	8 家族のうち 33 名 (サーベイランス参加群 18 名、非参加群 16 名)
対象年齢	平均初回診断年齢 16.6 歳(サーベイランス参加群) 12.9 歳(非参加群)
対象者の特徴	遺伝子検査にて <i>TP53</i> 病的バリエント保持を確認済み
追跡期間	不明
アウトカム	がん発見率
方法	LFS のサーベイランス実施
結果	サーベイランス参加群 18 名中 7 名の無症候性がん 10 件を発見(低悪性神経膠腫 3 件、副腎皮質腫瘍 2 件、脈絡叢腫瘍 2 件) 低悪性神経膠腫 3 件、副腎皮質腫瘍 2 件、脈絡叢腫瘍 2 件
	3 年間の総生存率：サーベイランス参加群 100%、サーベイランス非参加群 21%
コメント	参加者の希望によりサーベイランス参加群あるいは非参加群への振り分けを実施 参加者のうち 1 名は悪性腫瘍の発見後にサーベイランス非参加群から参加群へ移行しており、解析時には両群に重複して含まれている。

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, Gallinger B, Naumer A, Kohlmann W, Novokmet A, Tabori U, Tijerin M, Greer ML, Finlay JL, Schiffman JD, Malkin D.
題名	Biochemical and imaging surveillance in germline <i>TP53</i> mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study.
雑誌	Lancet Oncol. 2016; 17(9):1295-305.
発行年	2016
地域	カナダ(トロント)、米国
研究デザイン	コホート研究
目的	サーベイランスプログラムの評価
スクリーニング方法	包括的がんサーベイランスプログラム(全身 MRI、脳 MRI、乳房 MRI、マンモグラフィ、腹部超音波および骨盤超音波、大腸内視鏡検査)
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> mutation carrier 2) 北米の 3 病院で登録あり
対象数	サーベイランス参加群 40 人 サーベイランス非参加群 49 人(ただし、19 人はクロスオーバー)
対象年齢	最終フォローアップ時年齢(死亡時年齢)サーベイランス参加群 18 歳(10.9-30.0) サーベイランス非参加群 23 歳(10.9-30.0)
対象者の特徴	サーベイランス参加群 40 人 サーベイランス非参加群 49 人(ただし、19 人はクロスオーバー)
追跡期間	中央値 32 か月(12~87)
アウトカム	がん発見率、生存率
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握
結果	1)がん発見率；サーベイランス参加群 32%(19/59) サーベイランス非参加群 87%(43/49) 2)5 年生存率：サーベイランス参加群 88.8(95%CI 78.7-100) サーベイランス非参加群 59.6%(47.2-75.2)
コメント	1)ゴールドスタンダードは規定なし。偽陽性の定義不適切。 2)サーベイランス参加群の年齢が若い。重症度については不明。サーベイランス群に入るかどうかは本人意思。必ずしも、サーベイランス参加群の生存率がたかいとはいえない。 3)良性病変の発見が多い。これが偽陽性に含まれていない。
文献番号	PM1124_79 PM1124_315 更新版

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA
題名	Prevalence of cancer at baseline screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort
雑誌	JAMA Oncol. 2017 Dec 1;3(12):1640-5
発行年	2017
地域	米国(NCI)
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	ベースライン検査の報告
スクリーニング方法	全身MRI、脳MRI、診察、超音波、マンモグラフィ、コロノスコピー、血液検査
対象抽出要件	1) TP53 変異あり 2) 3 歳以上 3) がんの既往があっても 6 か月以前に治療が完全に行われている 4) 既往のがんが治癒切除されていれば、手術回復後であること
対象数	LFS 116 人
対象年齢	中央値 37.6 歳(3~68)
対象者の特徴	がん既往は 61.2%(71 人)、診断時年齢の中央値 28 歳(6 か月~61 歳)
がん診断から初回サーベイランスまでの期間	中央値 3.8 年(6 か月~54 年)
アウトカム	がん発見率
方法	ベースライン検査の成績把握
結果	1) がん発見率は 6.9%(8 人)ですべて MRI による。他の方法では発見されなかった。 2) 追加的検査の割合(要精検率)34.5%(40 人)
コメント	偽陽性の定義が不明確。ゴールドスタンダードは規定なし。断面的検査の結果のみであっても、29.6%は高い。
文献番号	PM1124_6

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, Throckmorton WR, Daw NC, Bevers TB, Strong LC.
題名	Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in <i>TP53</i> germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic.
雑誌	Fam Cancer. 2018 Apr;17(2):287-294.
発行年	2017
地域	米国(MD Anderson Cancer Center)
研究デザイン	コホート研究(ワンアーム)
目的	サーベイランスプログラムの評価
スクリーニング方法	全身 MRI(53 人)、脳 MRI(35 人)
対象抽出要件	1) T 遺伝子検査により <i>TP53</i> 確認済み 2) がんの既往なし
対象数	21 歳以下 40 人 サーベイランス非参加群 49 人(ただし、19 人はクロスオーバー)
対象年齢	0~20 歳 : 14 人(22%) 21~40 歳 : 26 人(41%) 41~60 歳 : 16 人(26%) 60 歳以上 : 7 人(11%)
対象者の特徴	48 家族うち 63 人
追跡期間	中央値 16 か月(5.5~24.5)
アウトカム	がん発見率
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握
結果	1) がん発見率 13%(がん/肉腫 6 例、再発 1 例) 2) 全身 MRI 偽陰性は胃がん 1 例、甲状腺がん 1 例 軟部肉腫 1 例→30%(3/10)
コメント	1) 偽陽性の定義不明、トロント定義に基づけば偽陽性なしとしている 2) 全身 MRI 良性病変 14 人(22 病変)、がん疑い後異常なし 16 人(22 病変)→偽陽性率 54.8%(23/42) 3) 脳 MRI 良性病変 2 人(3 病変)、がん疑い後異常なし 5 人(5 病変)→偽陽性率 16.7%(5/30) 4) がん発見のみ意義を見出しており、偽陽性、偽陰性という不利益に配慮なし 5) 14 人小児からは甲状腺がん 1 例と、Low grade glioma 4 例発見あり 6) 68%(43 人)にがん既往歴あり
備考	全身 MRI 検査参加率 84%、脳 MRI は 56%
文献番号	PM112_13

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	O'Neill AF, Voss SD, Jagannathan JP, Kamihara J, Nibecker C, Itriago-Araujo E, Masciari S, Parker E, Barreto M, London WB, Garber JE, Diller L.
題名	Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study.
雑誌	Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2).
発行年	2017
地域	米国(Dana -Farber Institute)
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	全身 MRI の精度評価
スクリーニング方法	全身 MRI
対象抽出要件	18 歳未満小児で TP53 mutation carrier 減殺がんなしあるいは治療後 6 か月以上の状態
対象数	19 人
対象年齢	平均 11 歳(1~15 歳)
対象者の特徴	女性 55% がん既往 3 例
追跡期間	3 年(0.5~4 年)
アウトカム	がん発見率
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握
結果	1) がん発見率 5%(ただし、low-grade glioma)
コメント	1) Figure(19 人)と Table(20 人)の対象数にずれあり。 2) パイロットスタディ
文献番号	PM112_63

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, Benafif S, Dias A, Mikropoulos C, Pope J, Chamberlain A, Gunapala R; SIGNIFY Study Steering Committee, Izatt L, Side L, Walker L, Tomkins S, Cook J, Barwell J, Wiles V, Limb L, Eccles D, Leach MO, Shanley S, Gilbert FJ, Hanson H, Gallagher D, Rajashanker B, Whitehouse RW, Koh DM, Sohaib SA, Evans DG, Eeles RA.
題名	Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in <i>TP53</i> mutation carriers and matched controls
雑誌	Fam Cancer. 2017; 16(3):433-40.
発行年	2017
地域	英国
研究デザイン	cross sectional(cases, control の比較)
目的	健常対照者と比較した <i>TP53</i> mutation キャリアの全身単純 MRI による検診結果の比較
スクリーニング方法	全身 MRI
対象抽出要件	症例群:英国内の genetics service からのリクルート 対照群: 年齢(±5 歳)、性をマッチ、がん既往なし、がんの家族歴なし、がん関連の症状なし
対象数	44 人の <i>TP53</i> mutation キャリア(症例群)と 44 人の地域住民(対照群)
対象年齢	年齢中央値 症例群:38 歳(19~58) 対照群 : 38 歳(22~59)
対象者の特徴	女性割合 症例群 61%(27 人) 対照群 61%(27 人) がん既往 症例群 41%(18 人) 対照群 0%
アウトカム	全身単純 MRI 1 回法によるがん発見率
方法	症例群・対照群のがん発見率、検査陽性率に比較
結果	がん発見率は症例群 9.0% 対照群 0%。追加的検査が必要になったのは 36.3%(16 人)、対照群 15.9%(7 人)
コメント	1)偽陽性の定義があいまい。ゴールドスタンダードは規定なし。 2)健常者であっても要精検率は 15%と高いが、 <i>TP53</i> mutation キャリアではさらに倍になる。
備考	健常者と比較したのは、本研究のみ。
文献番号	PM1124_50

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadzieva J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koeppel E, Weitzel JN, Slavin TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA.
題名	Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis.
雑誌	JAMA Oncol. 2017 Dec 1;3(12):1634-1639.
発行年	2017
地域	規定なし
研究デザイン	メタアナリシス
目的	全身 MRI の精度評価
スクリーニング方法	全身 MRI
対象抽出要件	6 か国 13 施設で行われている全身 MRI によるサーベイランスデータを研究者より収集
対象数	578 人(女性 376 人 男性 202 人)
対象年齢	平均 33.2 歳
対象者の特徴	1) TP56 mutation 2)48.4%はがん既往あり
追跡期間	不明
アウトカム	がん発見率
方法	メタアナリシス(random effect)
結果	1) がん発見率 7%(95%CI:5-9%) 2) 男女差なし(M9% F7%, P=0.40) 3) 男女ともに加齢により発見率は増加する
コメント	1) 偽陽性は新生物の疑いあり、その後の精検などで良性、再発、転移などが見つかったものとしている。本来の偽陽性の定義ではない。この定義では 42.5%としている。 2) 母数は不明で、検査参加率不明。 3) 追跡期間不明
備考	メタアナリシスの詳細は本文中に記載なし。以前、抄録レビュー段階で落としている。
文献番号	PM112_10

CQ	CQ4
目的	サーベイランス評価
著者	Paixão D, Guimarães MD, de Andrade KC, Nóbrega AF, Chojniak R, Achatz MI.
題名	Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients.
雑誌	Cancer Imaging. 2018 Aug 14;18(1):27.
発行年	2018
地域	ブラジル
研究デザイン	コホート研究（ワンアーム）
スクリーニング方法	全身MRIを1年以内の間隔で2回実施
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> バリエント保持が確認されたLFS患者 2) 過去4か月以内に化学療法及び手術を受けておらず、抽出時に活動性のあるがんを有さない
対象数	23家族から59名（女性35名、男性24名）
対象年齢	年齢中間値38歳（2～71歳）
対象者の特徴	<i>TP53</i> バリエント保持者のうち50名（85%）でR337H変異を保有 27名（45%）にがんの既往あり、うち12名は原発性多発がんの既往
追跡期間	不明
アウトカム	がん発見率
方法	LFSサーベイランス
結果	がん発見率 2.5%（3件）
コメント	初回MRI施行後から1年間以内に2回目のMRIを実施 初回のMRI後7例で陽性、2回目のMRI後4例で陽性の判定。最終的に組織学的検査で初回2例、2回目1例のがんを診断。MRIで陽性となった他8例は追加画像検査で除外。

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stinghen ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC.
題名	Impact of neonatal screening and surveillance for the <i>TP53</i> R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors.
雑誌	J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2619-26.
発行年	2013
地域	ブラジル
研究デザイン	コホート研究(ツーマーム)
目的	サーベイランスプログラムの評価
スクリーニング方法	腹部超音波+DHAAS
対象抽出要件	<i>TP53</i> R337H 新生児・近親者
対象数	サーベイランス参加群 346 人/サーベイランス非参加群 351 人
対象年齢	0~15 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> R337H キャリア
追跡期間	悪性腫瘍発見例のみ サーベイランス参加群 31-78 か月/サーベイランス非参加群 29-70 か月
アウトカム	がん発見率、発見がんのステージ分布
方法	LFS のサーベイランス実施、成績把握、発見がんの追跡調査
結果	1) がん発見率 サーベイランス参加群 2.0%(7/346) サーベイランス非参加群 2.3%(8/351) 2) サーベイランス参加群の発見がんはステージIのみ、サーベイランス非参加群はステージI(4)ステージII(2)ステージIII(2)、死亡 1 人
コメント	1) 全例の追跡調査行われておらず、悪性腫瘍発見例のみ追跡しているため、各群の死亡率は算出できない 2) がん検出の相対リスク 0.989(95%CI: 0.362-2.699)と両群に差なし 3) ステージシフトが認められ、サーベイランス参加群発見がんのステージ低い
備考	追跡調査の延長なし(Personal comments, Dr. Tsunematsu)
文献番号	T3EB2176_367

CQ	CQ4
目的	サーベイランス
著者	Evans DG, Lennard F, Pointon LJ, Ramus SJ, Gayther SA, Sodha N, Kwan-Lim GE, Leach MO, Warren R, Thompson D, Easton DF, Eeles R; UK Study of MRI Screening for Breast Cancer in Women at High Risk (MARIBS).
題名	Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study.
雑誌	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(7):2123-31.
発行年	2009
地域	イギリス
研究デザイン	コホート研究
スクリーニング方法	マンモグラフィ MRI
対象抽出要件	<i>BRCA1</i> または <i>BRCA2</i> 保有者高確率で <i>BRCA1</i> 、 <i>BRCA2</i> または <i>TP53</i> の変異が疑われる例 (3) 乳がんまたは卵巣がんの濃厚な家族歴、あるいはリフラメニ症候群の家族歴(1)～(3)のいずれかを満たし 2 年以内に卵巣がん及び乳がんの既往がない場合
対象数	759 名
対象年齢	25～49 歳
対象者の特徴	<i>TP53</i> 病的バリエーション保持例または 50%の保持高リスク例 21 名、リフラメニ症候群の家族歴 15 名
追跡期間	中間値 7 年
アウトカム	がん発症率
方法	造影 MRI およびマンモグラフィを毎年施行。
結果	検診 2 回目までの期間中(in study)1,869 人年あたり 39 例の乳がん検出。3 回目以降の観察期間 (in follow-up)では 3561 人年中 28 例の乳がん検出。乳がん発症率 22/1,000 (in study)、13/1,000 (follow-up)。
コメント	遺伝性乳がんの高リスク群および匿名の遺伝子検査の実施による対象の選定で乳がんの発症率は上昇するか検討した。
備考	造影 MRI とマンモグラフィによる毎年の乳がん検診の効果を評価した MARIBS 研究 (Leach 2005) から対象者を選定した。

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Nogueira ST, Lima EN, Nóbrega AF, Torres Ido C, Cavicchioli M, Hainaut P, Achatz MI
題名	¹⁸ F-FDG PET-CT for Surveillance of Brazilian Patients with Li-Fraumeni Syndrome
雑誌	Front Oncol 2015; 5:38
発行年	2015
地域	ブラジル
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	¹⁸ F-FDG PET-CT によるベースライン調査
スクリーニング方法	¹⁸ F-FDG PET-CT
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> germline mutation 2) LFS あるいは LFL の基準を満たす 3) 過去 2 年間にがんの既往なし 4) 18 歳以上
対象数	30 人
対象年齢	平均年齢 43±16.5 歳(19~76)
対象者の特徴	p.R337H、 <i>TP53</i> mutation あるものが 90% 女性 18 人男性 12 人 6 家族よりの抽出
アウトカム	がん発見率
追跡期間	12 か月
方法	ベースライン検査の成績把握
結果	がん発見率 10%(3/30) 要精検率(追加的な検査を必要とした)20%(6/30)
コメント	ゴールドスタンダードは規定なし。
文献番号	PM1124_151

CQ	CQ4
内容	サーベイランス
著者	Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, Digianni L, Li FP, Fraumeni JF Jr, Syngal S, Garber JE.
題名	F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome
雑誌	Jama 2008; 299(11):1315-9
発行年	2008
地域	米国(Dana-Faber Cancer Institute)
研究デザイン	ケースシリーズ
目的	FDG-PET/CTによるベースライン調査
スクリーニング方法	FDG-PET/CT
対象抽出要件	1) <i>TP53</i> mutation carrier 2) がんサバイバーあるいはがんの既往あり 3) 転移がん、5年のがん既往は除外
対象数	15人
対象年齢	不明
対象者の特徴	Dana-Faber Cancer Instituteに登録された60家系
アウトカム	がん発見率
方法	ベースライン検査の成績把握
結果	がん発見率 20%(3/15) 要精検率 33.3%(5/15)
コメント	ゴールドスタンダードは規定なし。
文献番号	PM1124_461

CQ	CQ4
目的	遺伝性乳がんに対するスクリーニング評価
著者	Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS study group.
題名	Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS).
雑誌	Lancet. 2005-27;365(9473):1769-78
発行年	2005
地域	イギリス
研究デザイン	コホート研究
スクリーニング方法	マンモグラフィによる乳がん検診に造影 MRI を併用
対象抽出要件	(1)-(3)いずれかを満たす (1) 本人または一親等内における <i>BRCA1</i> または <i>BRCA2</i> あるいは <i>TP53</i> 病的バリエーションの保持 (2) 乳がんまたは卵巣がん、あるいはその両方の濃厚な家族歴 (3) 典型的リフラメニ症候群の家族歴 乳がんあるいは予後 5 年以内のがんの既往がある場合、遺伝子検査で上記の異常が陰性だった場合は除外
対象数	649 人
対象年齢	35~49 歳
対象者の特徴	<i>BRCA1</i> 陽性 82 名 (13%)、 <i>BRCA2</i> 陽性 38 名 (6%) 既知の <i>TP53</i> 変異陽性のリフラメニ症候群 1 名、リフラメニ症候群の家族歴 4 名
追跡期間	スクリーニング間隔中間値 12 か月 (6~54 か月)
アウトカム	感度、特異度
方法	毎年の乳がん検診受診者に造影 MRI を併用、成績把握
結果	造影 MRI : 感度 77% 特異度 81%、マンモグラフィ : 感度 40% 特異度 93%、両検査併用 ; 感度 94% 特異度 77%
コメント	リコール率 : 造影 MRI 10.7% 人年、マンモグラフィ 3.7% 人年

