

遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)診療ガイドライン 2021 年版【案】

編集：日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構(JOHBOC)

作成日：2021 年 4 月

目次

ページ番号

本ガイドライン作成にあたって（スコープ）	5
本ガイドラインで用いる用語の解説	15
アルゴリズム	17

I. 総論

総論 1. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群の概要	22
総論 2. 家族歴聴取と家系図記載法	33

II. 各論

II-1. 遺伝子診断・遺伝カウンセリング領域

遺伝 BQ1. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーションの臨床的意義と遺伝学的配慮は？	38
遺伝 BQ2. どのようなクライアントに <i>BRCA</i> 遺伝学的検査を推奨するか？	42
遺伝 BQ3. コンパニオン診断やがん遺伝子パネル検査等によって <i>BRCA</i> バリエーションが先行して同定されたクライアントに対する遺伝カウンセリングの対応	48
遺伝 BQ4. HBOC 遺伝カウンセリングの役割と施行時期は？	52
遺伝 BQ5. HBOC 遺伝カウンセリングで提供すべき情報	57
遺伝 BQ6. HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群が疑われるクライアントに対するマルチ遺伝子パネル検査 (Multi-Gene Panel testing: MGP) は推奨されるか？	62
遺伝 BQ7. 遺伝学的検査の結果、病的バリエーションが同定されなかった場合の対応は？	67
遺伝 BQ8. 遺伝学的検査の結果が VUS であった場合にどのように対応すべきか？	71
遺伝 BQ9. 遺伝学的検査を希望しないクライアントにはどのように対応すべきか？	75
遺伝 BQ10. 生殖に関する遺伝カウンセリングにはどのように対応すべきか？	78

II-2. 乳癌領域

乳癌 BQ1. どのような乳癌患者に <i>BRCA</i> 遺伝学的検査を推奨するか？	85
乳癌 BQ2. <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者の乳癌根治手術・リスク低減手術に Nipple-sparing mastectomy (NSM) は推奨されるか？	91
乳癌 BQ3. <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者の乳癌根治手術・リスク低減手術に再建術は推奨されるか？	95
乳癌 CQ1. <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する乳癌既発症者において健側乳房のリスク低減乳房切除術 (CRRM) は推奨されるか？	99
乳癌 CQ2. 乳癌未発症の <i>BRCA</i> 病的バリエーションの保持者において両側乳房のリスク低減乳房切除術 (BRRM) は推奨されるか？	105
乳癌 CQ3. <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する乳癌患者において、乳房温存療法は推奨されるか？	112
乳癌 CQ4. <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する乳癌患者の温存乳房・健側乳房には MRI を用いたサーベイランスが推奨されるか？	120

乳癌 CQ5. 乳癌未発症の <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者には MRI を用いたサーベイランスが推奨されるか？	120
乳癌 CQ6. リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) は <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者における乳癌発症の予防に推奨されるか？	129
乳癌 CQ7. <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する乳癌患者に対して新規乳癌発症予防のためにタモキシフェン (TAM) は推奨されるか？	136
乳癌 CQ8. <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対し、白金製剤の投与は推奨されるか？	143
乳癌 CQ9. <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対し、PARP 阻害薬の投与は推奨されるか？	148
乳癌 FQ1. <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する乳癌患者に対する術後薬物療法は、非保持者と同様の治療が推奨されるか？	153
乳癌 FQ2. 乳癌未発症の <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者に対し、新規乳癌発症に対する化学予防は推奨されるか？	155
乳癌 FQ3. <i>BRCA1/2</i> 遺伝子の病的バリエーションを有する乳癌患者において、乳房全切除術後放射線療法 (PMRT) は推奨されるか？	157
乳癌 FQ4. <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者に対し breast awareness は推奨されるか？	159
乳癌 FQ5. リスク低減乳房切除検体にはどのような病理検索が推奨されるか？	162
乳癌 FQ6. 男性の <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者に対する乳癌の一次予防・二次予防は推奨されるか？	164

II-3. 卵巣癌領域

卵巣癌 BQ1. どのような卵巣癌患者に <i>BRCA</i> 遺伝学的検査が推奨されるか？	169
卵巣癌 BQ2. <i>BRCA</i> バリエーション保持者に対するリスク低減卵管卵巣切除 (RRSO) の標準的な術式は？	173
卵巣癌 BQ3. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーション保持者で RRSO が実施されない場合、卵巣癌のサーベイランスの方法は何か推奨されるか？	176
卵巣癌 CQ1. <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者に対し、リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) は推奨されるか？	179
卵巣癌 CQ2. リスク低減卵管卵巣切除の際の卵管・卵巣の病理検索は SEE-FIM が推奨されるか？	185
卵巣癌 CQ3. 卵巣癌に対し初回薬物療法で用いられるプラチナ併用レジメンは、 <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者 (<i>BRCA</i> 関連卵巣癌) に対しても同様に推奨されるか？	191
卵巣癌 CQ4. プラチナ製剤を含む初回化学療法に奏効した <i>BRCA</i> 病的バリエーションを有する卵巣癌患者に対し、PARP 阻害薬の維持療法が推奨されるか？	196
卵巣癌 CQ5. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーション保持者の卵巣癌発症リスク低減のために低用量経口避妊薬あるいは低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬の内服は推奨されるか？	201
卵巣癌 CQ6. 乳癌未発症の <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーション保持者に対してホルモン補充療法 (HRT) は推奨されるか？	206
卵巣癌 FQ1. リスク低減卵管卵巣摘出後の原発性腹膜癌のサーベイランスの方法は何か推奨されるか？	213

卵巣癌 FQ2. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーションを有し妊孕性温存を希望する卵巣癌患者に、卵巣温存の術式や化学療法の省略は推奨されるか？.....	215
卵巣癌 FQ3. <i>BRCA</i> 病的バリエーション保持者に対しリスク低減卵管摘出術 Risk reducing salpingectomy (RRS) は推奨されるか？.....	218

II-4. 前立腺癌領域

前立腺癌 CQ1. 前立腺癌が未検出である <i>BRCA</i> 病的バリエーションの男性保持者に対して、前立腺癌の PSA によるサーベイランスは推奨されるか？	222
前立腺癌 FQ1. どのような前立腺癌患者に <i>BRCA</i> 遺伝学的検査が推奨されるか？	229
前立腺癌 FQ2. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーションを有する前立腺癌に対しどのような治療が推奨されるか？（監視療法、手術、放射線、薬物を含む）	232

II-5. 膵癌領域

膵癌 CQ1. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーションを有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対し、オラパリブの維持療法は推奨されるか？	237
膵癌 FQ1. どのような膵癌患者に <i>BRCA</i> 遺伝学的検査が推奨されるか？	241
膵癌 FQ2. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーション保持者に対し膵臓癌のスクリーニングは有用か？	243

II-6. 悪性黒色腫領域

悪性黒色腫 FQ1. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーションの保持は悪性黒色腫の発症と関連があるか？	246
---	-----

II-7. 疫学

疫学 FQ1. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーション保持者においてどのような生活習慣が乳癌の発症に関与するか？	249
疫学 FQ2. <i>BRCA</i> 遺伝子病的バリエーション保持者においてどのような生活習慣が卵巣癌の発症に関与するか？	262

本ガイドライン作成にあたって（スコープ）

＜スコープの目次＞

1. ガイドラインの目的
2. ガイドラインが取り扱う健康上の問題
3. ガイドライン改訂にあたっての再考案
4. ガイドラインの適応が想定される対象集団
5. ガイドライン作成グループ
6. 対象集団の価値観や希望への配慮
7. 想定されるガイドライン利用者
8. エビデンス検索方法
9. エビデンスの選択基準
10. エビデンスの評価とエビデンス総体、SR レポートの作成
11. 推奨決定会議および推奨作成
12. 推奨提示にあたっての配慮
13. 外部評価
14. 改定手続き
15. ガイドラインの適応にあたっての促進要因と阻害要因
16. モニタリング・監査の基準
17. ガイドライン作成にあたっての資金提供者
18. 利益相反

1. ガイドラインの目的

本ガイドラインは、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（hereditary breast and ovarian cancer : HBOC）と診断された当事者（*BRCA* 病的バリエント保持者）と医療者が、診断後の治療方法、サーベイランス方法についての協働意思決定を支援する目的で作成された。また、遺伝性疾患という特殊性から、当事者の血縁者に対する影響も少なくない。本ガイドラインでは情報を知ることの選択、遺伝学的検査を受けることの選択、検査結果が与える影響等に関し、当事者の血縁者との協働意思決定を支援することも目的としている。

2. ガイドラインが取り扱う健康上の問題

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC syndrome, 以下 HBOC と記載する）は、*BRCA* の生殖細胞系列の変異に起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群である。1994年に日本人研究者によって *BRCA1* 遺伝子が同定され、次いで翌年に *BRCA2* が同定され、遺伝子変異がある場合のリスクは、70歳までに乳がんを発症する確率は56～87%、同じく卵巣がんでは27～44%という高率であることもわかり、欧米ではその対象者に対する介入が診療の現場にも用いられるようになった。当初は日本人での浸透率は低いと思われていた時期もあったが、日本人対象の研究などからも欧米同様の浸透率がある可能性もわかってきた。また、2013年にアメリカの有名なハリウッド女優が *BRCA1* 病的バリエントを有するゆえに癌が発症するリスクを減らす為に両側の乳房を切除したことが、「アンジェリーナエフェクト」と称されるほど世界的にインパクトを与え、HBOC が広く社会に知られるようになった。本邦でもこの影響もあり、特に乳癌診療の現場で、患者自ら、遺伝学的検査や予防的乳房切除を希望する症例も増え始めた。さらには、2018年に卵巣癌及び乳癌患者に対して *BRCA* 遺伝学的検査が、治療薬選択に必要なコンパニオン診断として保険適応となった。がんの発症リスクとしての *BRCA* 病的バリエントの意義のみならず、治療効果予測因子として *BRCA* 病的バリエントが重要な位置づけが持たれるようになった。2020年4月には卵巣癌患者および乳癌患者の一部に対して *BRCA* 遺伝学的検査の保園適応が拡大され、さらには乳癌、卵巣癌患者で *BRCA1/2* 病的バリエントを有する HBOC 症例にはリスク低減の手術、及びサーベイランスも保険適応となった。

さらには、HBOC のみでなく、遺伝医療は実臨床に活用されるようになり、生殖細胞系遺伝子変異（Germ-line mutation）のみでなく、体細胞系遺伝子変異（Somatic mutation）の解析も保険適応で行なわれるようになり、その両方向からの解析により、従来どおりの原発部位を基準にした治療（乳がん、肺がんなど）から、その癌が発現している遺伝子に対する個別化治療が行なわれるようになった。そのような流れのなかで、二次的所見として見つかる HBOC に対しての対応も必要になっている。また特に、遺伝性疾患という特殊性から、HBOC は当事者のみでなく、その血縁者にも影響を及ぼすものであり、検査を行う時点から血縁者への影響などにも配慮する必要がある、遺伝カウンセリング体制も含めたチームでの診療体制が重要になってくる。

さまざまな選択において、当事者の価値観や個別性を尊重しながら、当事者（*BRCA* 病的バリエント保持者）と医療者が、チームで関わりながら、協働意思決定を支援するためのガイドラインは必要不可欠と思われる。

国内では、厚生労働科学研究（がん対策推進総合研究事業）の研究班「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」（研究代表者 新井

正 美) が組織され、研究班の研究成果の 1 つとして「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の手引き 2017 年版」作成された。保険適応や遺伝医療の診療現場への積極的導入などの変化から、HBOC 関するニーズが広く認識されるようになり 2021 年版は、Minds「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」の作成方法を遵守し、*BRCA* 病的バリエーション保持者と医療者が多様な価値観を反映した上で、意思決定をする際に活用できるようなガイドラインを目指す方針とした。

2-2. *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する診療アルゴリズムと重要臨床課題

本ガイドライン作成にあたり、統括委員およびガイドライン作成委員で本領域に関する診療アルゴリズムを作成した。診療アルゴリズム (→ページ数を案内) を元に、重要臨床課題を選択した。すでに十分なエビデンスがあり、臨床上「既知のこと」とされている課題は Basic Question (以下 BQ) とした。BQ としなかった臨床的課題に関しては、PICO 形式の Clinical Question (以下 CQ) を作成し、文献検索を行った。文献検索の結果、CQ としてエビデンス総体の評価をするにはエビデンスが不十分と判断した CQ は Future Question (以下 FQ) とした。

2-3. 重要臨床課題の検討とアウトカムの設定

各 CQ 毎に検討すべきアウトカムを設定した。全ての CQ において患者の価値観に関するアウトカムを含めた。

3. ガイドライン改定にあたっての再考

「遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の手引き 2017 年版」は、厚生労働科学研究 (がん対策推進総合研究事業) の研究班である「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」(研究代表者 新 井 正 美) の研究成果の 1 つとして作成された。遺伝的側面を配慮した診療の普及、*BRCA* 病的バリエーションがコンパニオン診断として治療薬選択に用いられるようになった背景を受け、2017 年版は医師だけではなく、遺伝性疾患に関わる多くの医療者に活用されるものとなった。一方で、作成方法は Minds「診療ガイドライン作成マニュアル 2007」に準拠していたため、作成の厳密さに欠ける点があった。また推奨決定においては複数のアウトカムから益と害について評価するという方法を用いていなかった。

遺伝性疾患に対する価値観は個別性が極めて高い。HBOC 診療においては、発症予防の観点から健康な臓器の「予防摘出」を検討する場合もある。そのため、多様な価値観を考慮した当事者と医療者の協働意思決定が極めて重要である。2021 年版を作成するにあたり、Minds「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」の作成方法を遵守し、*BRCA* 病的バリエーション保持者と医療者が多様な価値観を反映した上で、意思決定をする際に活用できるようなガイドラインを目指す方針とした。

4. ガイドラインの適応が想定される対象集団

本ガイドラインは、*BRCA* 病的バリエーション保持者を対象としている。

BRCA 病的バリエーション保持者は、がん既発症者とがん未発症者に分かれる。本ガイドラインではがん既発症者とがん未発症者のいずれも対象としている。

また *BRCA* 病的バリエーション保持者の血縁者で、まだ遺伝学的検査を受けていない者に対する情報

提供の役割も果たしている。

5. ガイドライン作成メンバー

専門性、性別、地域性を考慮し、以下の委員を選任した。

●ガイドライン統括委員会

委員長	山内 英子	聖路加国際病院 乳腺外科（医師）
	青木 大輔	慶應義塾大学医学部 産婦人科（医師）
	新井 正美	順天堂大学 医学研究科難治性疾患診断・治療学（医師）
	櫻井 晃洋	札幌医科大学 医学部・遺伝医学（医師）
	中村 清吾	昭和大学 乳腺外科（医師）

●ガイドライン編集員

北野 敦子	聖路加国際病院 腫瘍内科（医師）
-------	------------------

●ガイドライン作成グループ

◎遺伝領域

【領域リーダー】

平沢 晃	岡山大学 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座(臨床遺伝子医療学分野)（医師）
------	---------------------------------------

【作成委員】

渡邊 尚文	福島県立医科大学 遺伝診療部（医師）
杉本 健樹	高知大学医学部附属病院 乳腺センター（医師）
吉田 玲子	昭和大学 先端がん治療研究所（医師）
植木 有紗	慶應義塾大学 臨床遺伝センター（医師）
小川千加子	岡山大学 産科婦人科（医師）
佐々木愛子	成育医療センター 周産期・母性診療センター 産科（医師）
山本 英喜	岡山大学 臨床遺伝子医療学（医師）
西垣 昌和	国際医療福祉大学 保健医療学（認定遺伝カウンセラー）
浦川 優作	岡山大学 臨床遺伝子医療学（認定遺伝カウンセラー）
赤間 孝典	福島県立医科大学 遺伝診療部（認定遺伝カウンセラー）
田辺 記子	国立がん研究センター中央病院（認定遺伝カウンセラー）
高江 正道	聖マリアンナ医科大学 産婦人科（医師）

◎乳癌領域

【領域リーダー】

有賀 智之	都立駒込病院 乳腺外科（医師）
-------	-----------------

【作成委員】

鶴谷 純司	昭和大学 腫瘍内科（医師）
田村 宜子	虎ノ門病院 乳腺・内分泌外科（医師）

北川 大 国立国際医療研究センター 乳腺外科（医師）
下村 昭彦 国立国際医療研究センター 乳腺腫瘍内科（医師）
久保田一徳 獨協大学 放射線科（医師）
鹿股 直樹 聖路加国際病院 病理診断科（医師）
竹井 淳子 聖路加国際病院 乳腺外科（医師）
鈴木 美慧 聖路加国際病院 遺伝診療部（認定遺伝カウンセラー）
森 弘樹 東京医科歯科大学 形成・再建外科（医師）
山内智香子 滋賀県立総合病院 放射線治療科（医師）

【システマティックレビュー委員】

喜多久美子 聖路加国際病院 乳腺外科（医師）
犬塚真由子 昭和大学 ブレストセンター（認定遺伝カウンセラー）
金子 景香 がん研有明病院 臨床遺伝医療部（認定遺伝カウンセラー）
佐々木律子 順天堂大学 乳腺科（医師）
仙波 遼子 順天堂大学 乳腺科（医師）
石塚由美子 順天堂大学 乳腺科（医師）
足立 未央 都立駒込病院 乳腺科（医師）
土田 寧恵 聖路加国際病院 乳腺外科（医師）
大西 舞 都立駒込病院 外科（乳腺）（医師）
井ノ口卓彦 都立駒込病院 遺伝子診療科（認定遺伝カウンセラー）
奈良美也子 都立駒込病院 外科（乳腺）（医師）
石原早希子 東京医科歯科大学 乳腺外科（医師）
中山可南子 国立国際医療センター 乳腺外科（医師）
鈴木 瞳 一宮西病院 外科（医師）

◎卵巣癌領域

【領域リーダー】

岡本 愛光 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座（医師）

【作成委員】

織田 克利 東京大大学総合ゲノム分野 産婦人科（医師）
小林 佑介 慶應義塾大学 産婦人科（医師）
矢内 原臨 東京慈恵会医科大学 産婦人科（医師）
竹原 和宏 四国がんセンター 婦人科（医師）
原野 謙一 国立がん研究センター東病院 先端医療科・乳腺腫瘍内科（医師）
横山 良仁 弘前大学 産婦人科（医師）
吉原 弘祐 新潟大学 産婦人科（医師）
津田 均 防衛医科大学校 病態病理学（医師）

【システマティックレビュー委員】

関根 正幸 新潟大学 産婦人科（医師）
飯田 泰志 東京慈恵会医科大学 産婦人科（医師）

坂井 美佳 四国がんセンター 婦人科（医師）
増田 健太 慶應義塾大学 産婦人科（医師）
大澤 有姫 弘前大学 産婦人科（医師）
川畑 絢子 東京慈恵会医科大学 産婦人科（医師）
金子実基子 東京慈恵会医科大学 遺伝診療部（認定遺伝カウンセラー）
竹田 貴 慶應義塾大学 産婦人科（医師）
西野 幸治 新潟大学 産婦人科（医師）
谷川 道洋 東京大学 産婦人科（医師）
檜山 智子 東京大学 産婦人科（医師）
仲尾 岳大 国立がん研究センター東病院 先端医療科・乳腺腫瘍内科（医師）
松村由紀子 弘前大学 産婦人科（医師）

◎前立腺・膵臓癌・疫学領域

【領域リーダー】

新井 正美 順天堂大学 医学研究科難治性疾患診断・治療学（医師）

【作成委員】

小坂 威雄 慶應義塾大学 医学部泌尿器科教室（医師）
岩崎 基 国立がん研究センター 社会と健康研究センター（医師）
尾阪 将人 がん研有明病院 肝胆膵内科（医師）
土橋 人士 順天堂大学 皮膚科（医師）

【システマティックレビュー委員】

春日 章良 がん研有明病院 肝・胆・膵内科（医師）
藤川 葵 聖路加国際病院 消化器・一般外科（医師）
安水 洋太 慶應義塾大学 医学部泌尿器科学教室（医師）
松本 一宏 慶應義塾大学 医学部泌尿器科学教室（医師）
大家 基嗣 慶應義塾大学 医学部泌尿器科（医師）
本郷 周 練馬総合病院 泌尿器科（医師）
楊井 祥典 さいたま市立病院 泌尿器科（医師）

◎統計解析

小林 大輝 聖路加国際大学 公衆衛生大学院（医師）

◎家系図解説

山本佳代乃 岩手医科大学 医学部臨床遺伝学科

●推奨決定会議 投票メンバー

推奨決定会議には統括委員5名、各領域リーダー3名に加え以下のメンバーが参加した。

大川 恵 聖路加国際病院 看護部（看護師）
山内 泰子 川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科（認定遺伝カウンセラー）

土居 工 聖路加国際病院 研究管理部（看護師・当事者）
小田英里歌（当事者）
浅利奈緒（当事者）

●外部評価委員

吉田 雅博 公益財団法人日本医療評価機構 Minds
国際医療福祉大学市川病院 人工透析・一般消外科部長
青木美紀子 聖路加国際大学大学院看護学研究科 遺伝看護学
桜井なおみ 一般社団法人CSRプロジェクト 代表理事
太宰 牧子 特定非営利活動法人クラヴィスアルクス 理事長
村上 好恵 東邦大学 看護学部

6. 対象集団の価値観や希望への配慮

本ガイドラインでは遺伝性疾患という極めて個々の価値観が異なる領域を取り扱っていることから、当事者の価値観や希望への配慮を重視した。また、当事者の価値観や希望はがん既発症、未発症でも異なることが予想された。そのため、推奨決定会議、推奨作成にはがん既発症の当事者2名、がん未発症の当事者1名にご参画いただき、多様な価値観を反映するよう心掛けた。また、すべてのCQで患者の価値観や希望に関する文献やアンケート調査について収集を試みた。推奨決定会議ではGRADEシステムのEvidence to Decision Frameworks(以下 EtD frameworks)を用いて討議し、患者の価値観や意向を反映した。

7. 想定されるガイドライン利用者

HBOC診療に従事する遺伝専門医、産婦人科医、腫瘍内科医、消化器内科医、乳腺外科医、泌尿器科医、病理医、放射線科医などの医師および、HBOC診療に関わる看護師、遺伝カウンセラー、薬剤師、臨床心理士などの職種に活用していただきたい。また、本領域は家系全体に関わる疾患であるため、ぜひ地域医療に従事する医療者にもご一読いただき、遺伝性疾患の観点から地域医療の実践に役立てていただきたい。また行政機関で遺伝性疾患の制度整備に関わる方にもご一読いただき、HBOC診療の現状と課題についてご理解いただきたい。また本書は当事者と医療者が協働意思決定をする目的で作成されたガイドラインである。ぜひ、BRCA病的バリエーションと診断を受けた当事者や血縁者の方にも活用していただき、医療者との協働意思決定に役立てていただきたい。

8. エビデンス検索方法

文献検索は聖路加国際大学学術情報センターの河合富士美氏と、慶應義塾大学信濃町メディアセンターの舘田鶴子氏、中村亜日香氏に行っていただいた。検索データベースおよび遡及検索年代はPubMed(1966~2019年)、医中誌(1977~2019年)およびThe Cochrane Library(Cochrane Database Systematic Review)を用いた。検索キーワードは各BQ,CQ,FQ毎に設定した。

9. エビデンスの選択基準

システマティックレビューチーム内で以下の方法でエビデンスの選択を行った。

〈二次スクリーニング〉

1つのCQに対し2名のSR委員が独立して一次スクリーニングを行った。一次スクリーニングではタイトル、アブストラクトからCQに合っていないもの、Letterや総説などを除外した。2名の結果を照合し、二次スクリーニング用データセットを作成し、文献を取集した。

〈二次スクリーニング〉

二次スクリーニングも2名のSR委員が独立してフルテキストを読み、文献選択を行った。文献選択基準はいずれのCQにおいても、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、横断研究とした。二次スクリーニング後に残った文献以外に、重要な文献はハンドサーチで追加した。

10. エビデンスの評価とエビデンス総体、SRレポートの作成

各CQにおいて、エビデンス評価シートを用いてアウトカム毎のエビデンス評価を行った。アウトカム毎のエビデンス評価シートでは、バイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス等）、上昇要因、非直接性、非一貫性、不精確性、出版バイアスを評価した。アウトカム毎のエビデンス評価が終了後、エビデンス総体用のエビデンス評価シートを用いて、CQ全体のエビデンス総体評価を行った。エビデンス総体用の評価シートでは、各CQアウトカムにバイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス等）、非一貫性、不精確性、出版バイアスの評価を行い、エビデンスの強さを決定した。

エビデンス総体を作成した後、定性的システマティックレビューを行い、各CQ毎にSRレポートを作成した。

エビデンスの選択からSRレポート作成にかけての一連の作業はSR委員が独立して行い、ガイドライン作成チームは関与しなかった。

11. 推奨決定会議と推奨作成

推奨決定会議はSR委員とは独立して、統括委員の医師5名、ガイドライン作成グループのうち各領域リーダーの医師3名が参加した。またが参加した。医師だけでなく、遺伝看護専門看護師1名、認定遺伝カウンセラー1名、当事者の立場の代表者3名にも加わっていただいた。

推奨決定会議では議論するCQ毎に、投票者の経済的利益相反、学術的利益相反を開示し、利益相反のある委員は議論のみに参加し、投票は行わないこととした。

推奨作成にはGRADEシステムのEtD frameworksを用いた。EtD frameworksでは以下の9つの判断基準を用い、様々な視点からCQを包括的に評価することができる。

基準 1. 問題の優先度

基準 2. 望ましい効果

基準 3. 望ましくない効果

基準 4. エビデンスの確実性

基準 5. 価値観

基準 6. 効果のバランス

基準 7. 費用対効果

基準 8. 容認性

基準 9. 実行可能性

推奨決定会議参加者は推奨決定会議前に各自で各 CQ を EtD frameworks を用いて評価し、編集委員が事前 voting 結果をまとめ、推奨決定会議の資料とした。推奨決定会議では EtD frameworks の各判断毎に参加者全員議論を行い、再 voting を行った。9つの基準に対する評価が終了後、「推奨のタイプ」に関する voting を行った。70%以上の合意率が得られまで議論を続け、最終的な「推奨のタイプ」を決定した。推奨決定会議の内容はガイドライン本文内に明示し、推奨決定までのプロセスの透明化を試みた。

推奨決定会議はすべてオンライン会議で行い、録画した会議内容は推奨文および解説文執筆の際の参考資料とした。

12. 推奨提示にあたっての考慮

本ガイドラインが取り扱っている、HBOC は遺伝性疾患であることから、個々の患者により多様な価値観があるため、それらへ配慮する形での提示方法をとった。また本領域に関するエビデンスは不確実な点も多く、実診療の場ではその不確実性を包含した上で協働意思決定をする必要がある。そのため、推奨提示にあたっては重要なアウトカムに関する不確実性について敢えて言及するようにした。また、多くの CQ が「条件付き推奨」となったことから、その「条件」を具体的に明示し、推奨文として併記することにした。

さらにガイドライン解説文では推奨決定会議の中で話し合われた議論内容、投票結果を記載した。最終的に決定した「推奨のタイプ」とは異なる意見に投票した委員の意見も記載し、多様な意見の上で推奨が決定されたことを明示した。

13. 外部評価

外部評価委員と関連学会から外部評価を受けた。また本学会ホームページでパブリックコメントを募集した。パブリックコメントの募集に際してはおよび Minds のパブリックコメント募集支援を活用した。外部評価委員への対応は、統括委員、ガイドライン作成委員で供覧し対応した。(ホームページに掲載予定)

14. 改定手続き

概ね3年ごとの改訂を目標としている。

15. ガイドラインの適応にあたっての促進要因と阻害要因

本ガイドラインで取り扱っている BRCA 遺伝学的検査およびリスク低減手術(対側乳房切除術、卵巣卵管切除術)、MRI による乳房サーベイランスはがん既発症者に対しては保険適用となっているが、がん未発症者に対しては保険適用外となっており、その点は本ガイドライン適応にあたっての阻害要因となっている。

1 遺伝性腫瘍という観点では、がん未発症者に対する対応も既発症者と同様に重要であり、本ガイドライ
2 ンでは保険適用外の診療に関しても推奨を作成し、解説をしている。がん未発症者に対する対応に関し
3 ては今後もさらなる課題として取り組んでいく必要がある。

4 また包括的な HBOC 診療を行える医療機関は限られており、すべての医療機関で本ガイドラインが推
5 奨している検査、サーベイランス、医療行為を行えるわけではない。どの医療機関でどこまでの HBOC
6 診療を受けられるかは、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構のホームページの「認定施設一覧」から
7 閲覧可能である。

8 本ガイドラインは刊行後、日本がん生殖医療学会の日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構より自由
9 に閲覧可能であり、HBOC 診療に関わる多くの方にご活用いただきたい。

11 16. モニタリング・監査の基準

12 本ガイドラインに関しての要望は随時、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構の事務局で受け付け
13 を行い、次回改訂の際の参考にする。

15 17. ガイドライン作成にあたっての資金提供者

16 本ガイドラインの作成に必要な費用は、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構及び厚生労働省科学
17 研究費ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究班（20EA2401 研究代
18 表者櫻井晃洋）から提供されている。資金提供者は本ガイドラインの内容に影響を与えていない。

20 18. 利益相反

21 全ガイドライン委員の経済的利益相反、学術的利益相反を調査した。経済的利益相反は日本遺伝性乳癌
22 卵巣癌総合診療制度機構の規約に則った。利益相反を有する委員に対しては関連する CQ での投票を棄
23 権するなどの対応を行った。（推奨決定委員に関しての COI は巻末掲載予定）

本ガイドラインで用いる用語の解説

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（ hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC）

BRCA1 あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列病的バリエントに起因する乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌などの関連がんの易罹患性腫瘍症候群を指す。

BRCA 遺伝学的検査

HBOC の診断のために *BRCA1* および *BRCA2* の生殖細胞系列の遺伝子バリエントを調べる検査を本ガイドラインでは「*BRCA* 遺伝学的検査」と記載する。

バリエント

標準塩基配列と比較したときの塩基配列や構造の違い。「変異」という言葉が用いられていたが、バリエントの中にも病的意義があるもの、病的意義のないもの（多型）、VUS など幅広いものが含まれるため、最近ではバリエントと呼ばれている。

病的バリエント（pathogenic variant）

日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011 年）⁵による「分析的妥当性」「臨床的妥当性」が確立した検査で検出され、短縮型機能喪失バリエントもしくは公的データベースや ACMG のガイドラインにおいて、pathogenic あるいは likely pathogenic とされている病的なバリエントと判断できることを原則とする。ただし、公的データベースに登録された情報についても、false positive である場合があるので、必要に応じて、臨床情報などを含めて総合的に検討する。

病的バリエント保持者（pathogenic variant carrier）

「保因者」という用語は一般には常染色体劣性遺伝形式の疾患においてヘテロ接合でバリエントを保持して生涯発症に至らない人を指す場合に用いられ、「生涯疾患を発症しない」と誤解される可能性がある。HBOC をはじめとした遺伝性腫瘍は成人-高齢発症の場合もあり、誤解を避けるためある「保因者」の使用を避ける傾向にある。

Germline Findings

全ゲノム解析、全エクソーム解析、がんゲノムプロファイリング検査などで同定された明らかな病的バリエントについて、本来の検査の目的である「一次的所見」、本来の目的ではないが解析対象となっている遺伝子で特に生殖細胞系列と疑われる病的バリエントを「二次的所見」と呼ばれてきた。一方で「二次的」ということばを用いることが適切かどうかという議論があり、2020 年の ACMG の提言では Germline Findings という用語が使用されるようになった。本ガイドラインでは、がんゲノムプロファイリング検査で生殖細胞系列由来が同定あるいは疑われる病的バリエントを Germline Findings と呼ぶ。

PGPV（presumed germline pathogenic variant）

生殖細胞系列由来であることが推定される病的バリエント。がんゲノム医療のように腫瘍組織のみを検

体とした解析の結果、生殖細胞系列由来であることが推定される場合に用いられる。

PGV (pathogenic germline variant)

生殖細胞系列病的バリエント (と確定されたバリエント)

リスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy : RRSO)

事前評価で卵管・卵巣にがんの存在が少ないと判断した状況のもと、がんリスク低減のために両側卵管・卵巣を摘出する術式を指す。

リスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy : RRM)

事前評価で乳房にがんの診断がないと判断された状況で、乳癌のリスク低減のために乳房を切除する術式を指す。片側の乳癌術後に対側の乳房を切除する対側リスク低減乳房切除術 (contralateral risk reducing mastectomy : CRRM) および乳癌の非罹患者が両側の乳房を切除する両側リスク低減乳房切除術 (bilateral risk reducing mastectomy : BRRM) がある。

サーベイランス

ここでは遺伝性腫瘍関連遺伝子の病的バリエント保持者に対して、がんのハイリスク臓器に対してきめ細かく計画的に検査を行うためのがん予防戦略。

クライアント

遺伝カウンセリングの来談者。遺伝学的検査未施行者やがんの未発症者を含めた血縁者、家族など関係者も包括する。

Variant of uncertain significance (VUS)

遺伝学的検査において、標準塩基配列とは異なっているが病的意義が不明または確定していないバリエント。

浸透率 (penetrance)

ある年齢までに表現型が出現する率。

アルゴリズム

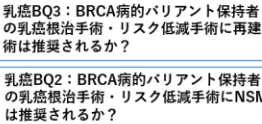
重要臨床課題

1. *BRCA* 遺伝学的検査の実施が考慮されるクライアントへの遺伝カウンセリングと遺伝学的検査の実施
2. *BRCA* 遺伝子病的バリエントを保持する原発性乳癌患者に対する診療(卵巣癌未発症)
3. *BRCA* を考慮した手術不能又は転移・再発乳癌の診療
4. *BRCA* 遺伝子病的バリエントを保持する卵巣癌患者に対する診療(他臓器癌未発症)
5. 乳癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者に対する乳癌の予防・サーベイランス
6. 卵巣癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者に対する卵巣癌の予防・サーベイランス
7. *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者の血縁者に対するアプローチ
8. *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者におけるヘルスケア

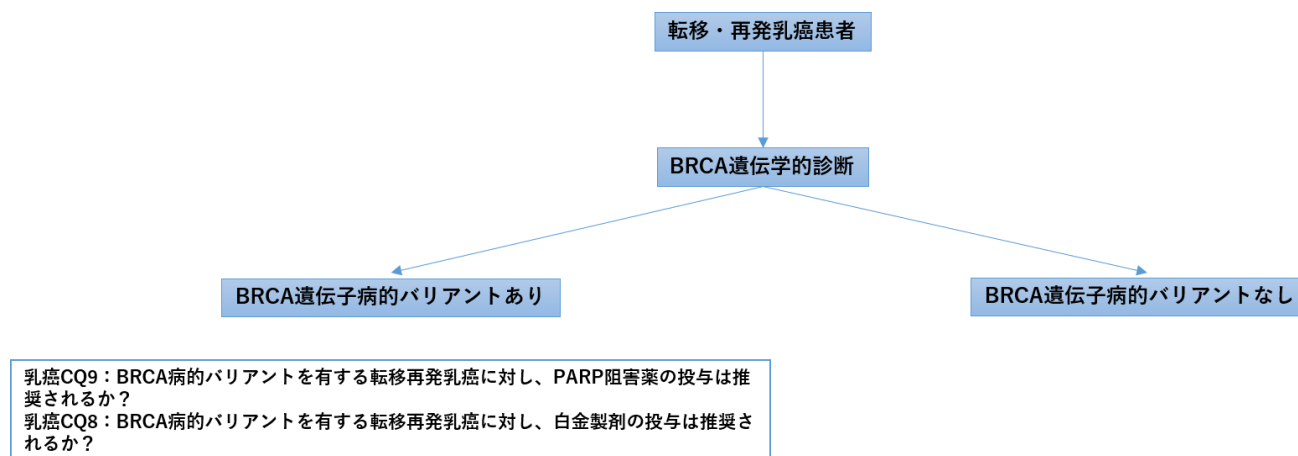
遺伝学的検査の実施



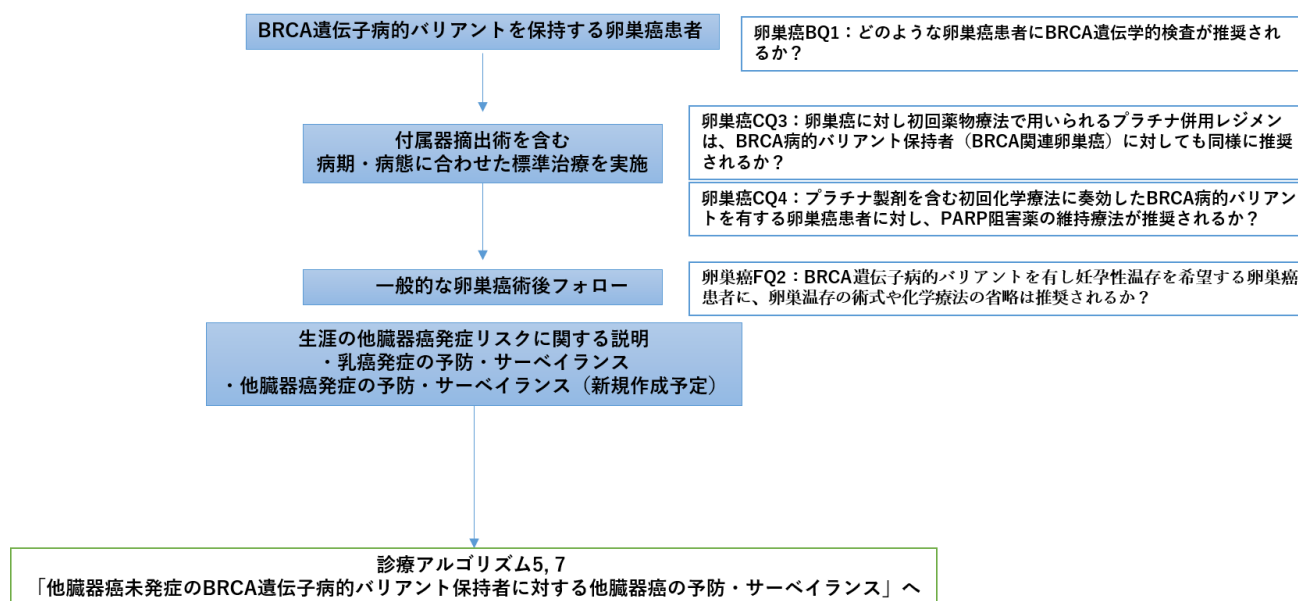
未発症)



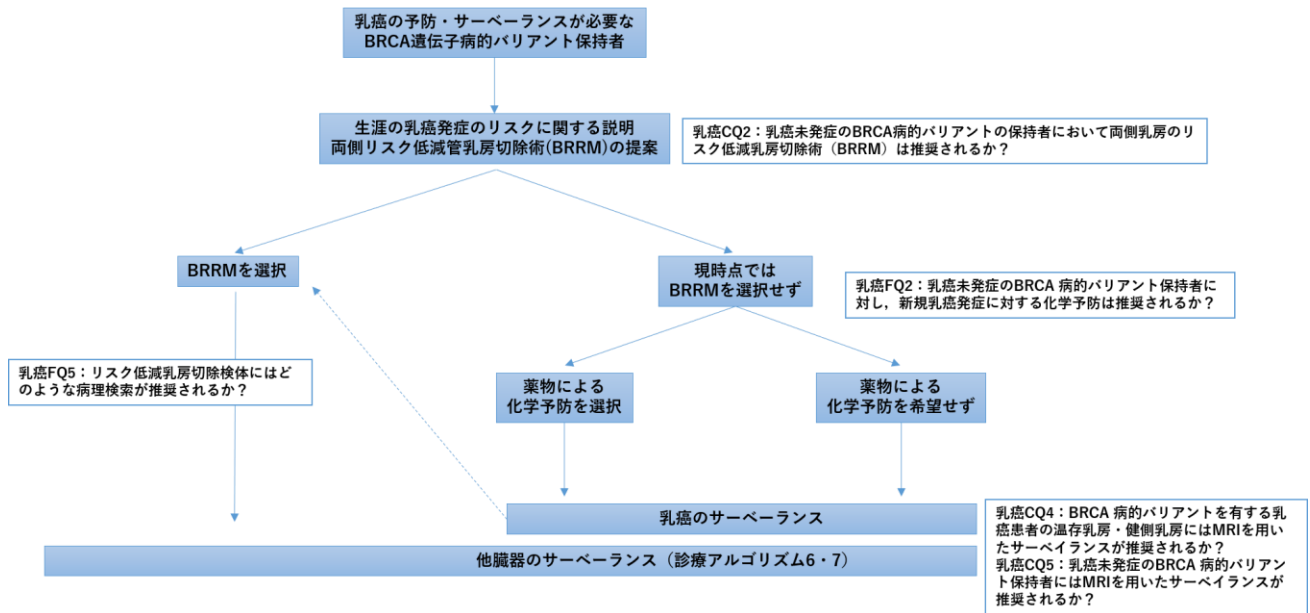
診療アルゴリズム 3: BRCA を考慮した手術不能又は転移・再発乳癌の診療



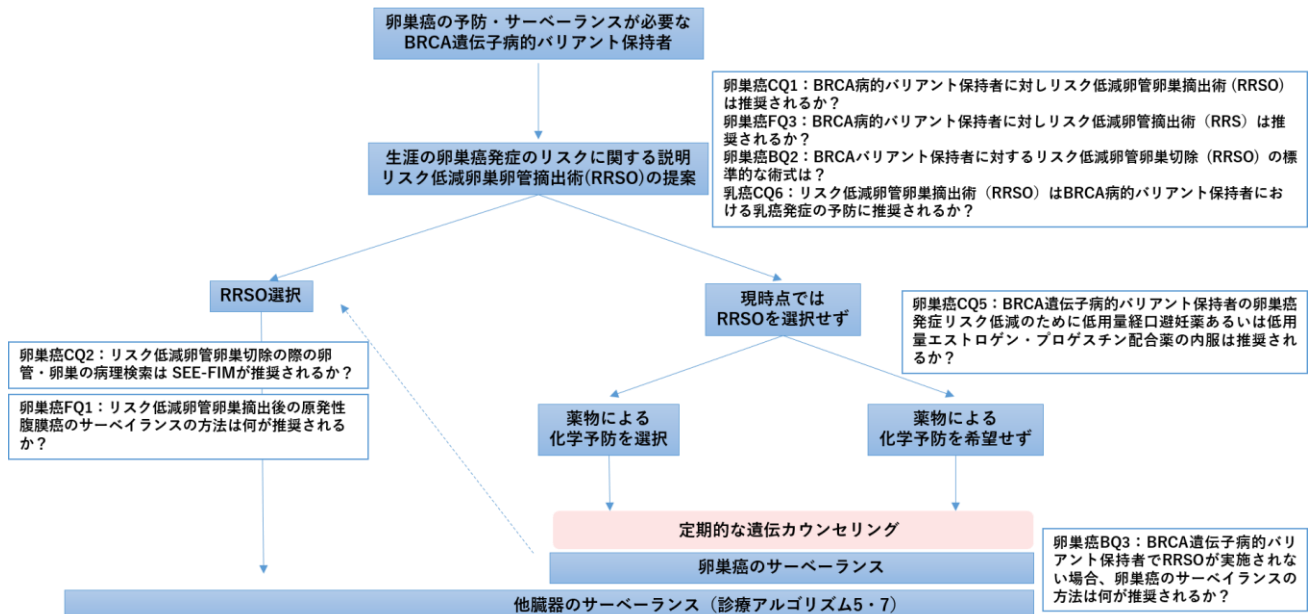
診療アルゴリズム 4: BRCA 遺伝子病的バリエーションを保持する卵巣癌患者に対する診療(他臓器癌未発症)



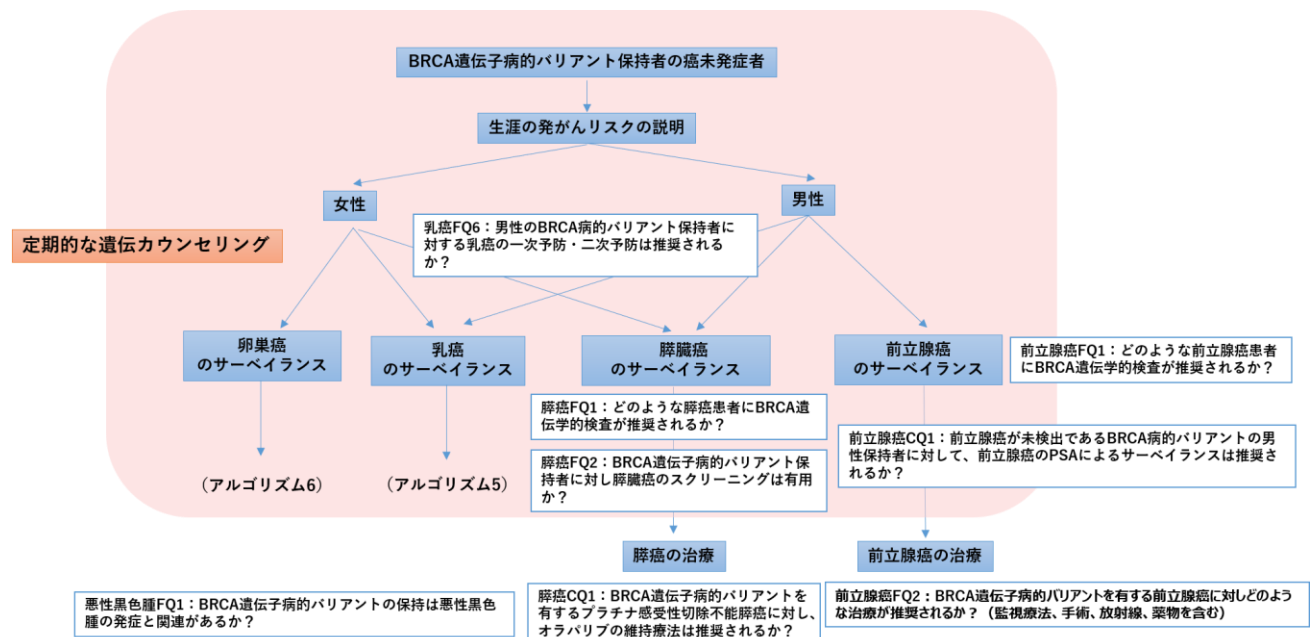
診療アルゴリズム 5: 乳癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者に対する乳癌の予防・サーベイランス



診療アルゴリズム 6: 卵巣癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエントに対する卵巣癌の予防・サーベイランス



診療アルゴリズム 7: BRCA 遺伝子病的バリエントを保持する癌未発症者へのマネジメント



8. BRCA 遺伝子病的バリエント保持者におけるヘルスケア

卵巣癌CQ6	乳癌未発症のBRCA遺伝子病的バリエント保持者に対してホルモン補充療法（HRT）は推奨されるか？
疫学FQ1	BRCA遺伝子病的バリエント保持者においてどのような生活習慣が乳癌の発症に関与するか？
疫学FQ2	BRCA遺伝子病的バリエント保持者においてどのような生活習慣が卵巣癌の発症に関与するか？
乳癌FQ4	BRCA病的バリエント保持者に対しbreast awarenessは推奨されるか？

I. 総論

総論 1

遺伝性乳癌卵巣癌症候群の概要

1. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)

1) 定義

遺伝性乳癌卵巣癌症候群(hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC syndrome; 以下 HBOC と記載する)は、*BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列の病的変異に起因する乳癌及び卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群であり、常染色体優性遺伝形式を示す 1)。現時点で *BRCA1* や *BRCA2* 以外の乳癌あるいは卵巣癌の易罹患性に関わる複数の遺伝子が同定されているが、未だ診療の場で広く活用されていない。将来、これらの遺伝子変異に基づいて発症する乳癌や卵巣癌の臨床的な特徴が明らかになり、臨床的な対応が明確になればこの定義は変わる可能性もある。なお、HBOC は単に遺伝性乳癌卵巣癌とも呼称され、現在では同じ疾患概念をさしている。わが国では乳癌症例の 2.71% に *BRCA1* 病的バリエーションが、また 1.45% に *BRCA2* 病的バリエーションが認められたという報告がある 2)。米国では 35–64 歳の乳癌女性症例の約 5% に *BRCA* の病的変異を認めている 3)。一方、卵巣癌においては海外では卵巣癌症例の 15%、わが国でも卵巣癌患者の 11.8% に *BRCA* の変異を認めたとする報告がある 4,5)。

2) HBOC の原因遺伝子

① *BRCA1*

BRCA1 は、染色体 17q21 に位置する全長約 100kb の巨大な遺伝子であり、24 個の exon から構成されており、コーディング領域は exon2 の途中より始まり、exon11 が非常に大きい 6)。ヒト *BRCA1* mRNA の大部分は exon4 を持たない。ヒト mRNA の大きさは 7.8 kb で、精巣と胸腺に強く発現している。*BRCA1* 遺伝子産物は 1863 個のアミノ酸からなる。C 末端部には、細胞チェックポイントや DNA 修復に関与するタンパク質に広く見られる BRCT ドメインが 2 つ存在する。

BRCA1 の機能は大きく DNA 恒常性の維持であると考えられる。DNA2 本鎖切断の相同組み換え修復に関わる他、チェックポイント機能による細胞周期制御したり、多くの転写因子の補助因子として機能する。また、アポトーシスを制御して細胞増殖にも関与している 7)。

② *BRCA2*

BRCA2 は染色体 13q12-13 に位置し、全長は約 70kb に及び、27 個の exon よりなる 8)。コーディング領域は exon2 の途中から始まる。*BRCA1* と同様に exon11 が極めて大きい、相同性はほとんどない。遺伝子産物は 3418 個のアミノ酸をコードする 384kDa の巨大な核内タンパクである。

BRCA2 の機能は主に DNA2 本鎖切断時の相同組み換え修復である。また、*BRCA2* は Fanconi 貧血の相補群 D1 の原因遺伝子でもあり、この場合は常染色体劣性の遺伝形式を示す。さらに家族性膵癌の家系で *BRCA2* の生殖細胞系列変異を認めたとする報告もある。

BRCA1 と *BRCA2* の類似点と相違点を表 1 にまとめた。

③一般集団の *BRCA1* および *BRCA2* の変異頻度

一般集団における *BRCA1* 及び *BRCA2* (*BRCA1/2*) のそれぞれの遺伝子変異の頻度について、*BRCA1* が 1/860 (0.12%)、*BRCA2* が 1/740 (0.14%) 程度との記載があるが 9)、アッシュケナージ系ユダヤ人の集団では 1/40 (2.5%) で存在しているとされる。日本人の変異頻度は文献 2) によると一般集団において *BRCA1* 病的バリエント保持者が 0.04%、*BRCA2* 病的バリエント保持者が 0.17% の頻度であり、468 人に一人が *BRCA1* あるいは *BRCA2* の病的バリエント保持者である。

④その他の原因遺伝子

HBOC の原因遺伝子である *BRCA1* および *BRCA2* の 2 つ以外に、特に遺伝性乳癌の原因となる候補遺伝子が同定されている。これらの遺伝子は、同一の DNA 損傷応答内で機能し、*CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C* 10,11,12,13, 14) を含む DNA 二重鎖切断の修復に関わる遺伝子が含まれる。これらの遺伝子変異が乳癌リスクの上昇と関係していることが示されている。*PALB2* 変異保有者の 70 歳での乳癌の累積罹患リスクは 35% との報告がある 15)。海外における報告では、*ATM* の一般集団における保因者頻度は 0.2-1.0%、*PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C* は *BRCA1* あるいは *BRCA2* に変異を認めない乳癌症例の 0.7-2.7% に変異を認めている。

また、Li-Fraumeni 症候群にも *HER2* 陽性乳癌が発症する傾向がある 16)。

3) わが国の HBOC 診療に関する現状

これまで HBOC の *BRCA* 遺伝学的検査およびリスク低減手術などの医療行為はすべて自費診療で行われていた。

一方で、*BRCA* 遺伝学的検査は、Myriad 社が提供する BRACAnalysis として、PARP 阻害薬 (olaparib) のコンパニオン診断としてまず実施されるようになった。まず、2018 年 7 月に「がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌」、続いて 2019 年 6 月に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、さらに 2020 年 12 月に、「*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」および「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能膀胱癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」と *BRCA* 遺伝学的検査をコンパニオン診断とした適応が拡大した。

また、効果が期待できる分子標的薬を探索するがん遺伝子パネル検査は、2019 年 6 月に「OncoGuide NCC オンコパネル」および「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」の 2 つが保険主収載された。これらはがん組織の遺伝子変異を解析する検査であるが、その過程で *BRCA* の生殖細胞系列変異が疑われる所見に遭遇することがある。

このように診療科と遺伝関連部門との新しい関わりがみられるようになった。

さらに 2020 年 4 月の診療報酬改定では、一定の条件下に乳癌、卵巣癌の発症者に BRACAnalysis が保険適用となった。また、*BRCA* 病的バリエントが確認された乳癌、卵巣癌患者では、RRSO や RRM が保険適用となっている。また、リスク低減手術を受けない *BRCA* 病的バリエント保持者はサーベイランスの乳房 MRI 撮影も保険適用で実施できるようになった。

2. HBOC の診断

1) *BRCA1* および *BRCA2*(*BRCA1/2*)の遺伝子診断

HBOC の *BRCA1/2* の遺伝子診断（生殖細胞系列変異の遺伝子診断を特に遺伝学的検査ともいう）により行う。かつては家族性乳癌の臨床基準を用いて家族性乳癌を定義して検診などの臨床的なマネジメントを行っていた 17)。この定義を満たしている頻度は、欧米では約 20%であるのに対して、多田らは 2.0%、わが国の全国平均では 1.1%と報告している 18)。現在では高浸透度の原因遺伝子が同定されたことにより *BRCA1* および *BRCA2* の遺伝学的検査により確定診断を行う。約 10ml の採血を行い、2 つの遺伝子の遺伝学的検査は、それぞれの遺伝子の exon 及び exon-intron 境界領域を含む PCR-direct sequence 法および MLPA を用いて行う。前者は exon 及び exon-intron 境界領域の塩基置換、数塩基程度の欠失や重複などを解析する。後者は exon 単位の遺伝子再構成の有無を診断する。わが国では MLPA により診断可能な変異は全変異の 5 %以下で頻度は低いが、exon 単位の大欠失などを否定するために実施しておく必要がある 19)。図 1 は exon1 から exon2 までの欠失例を示す。最近の遺伝学的検査では遺伝子解析に次世代シーケンサーも用いられている。

BRCA 遺伝学的検査は 2020 年 4 月の診療報酬改定により、遺伝性乳癌卵巣癌が疑われる乳癌若しくは卵巣癌患者を対象として、*BRCA1/2* 遺伝子検査として 20,200 点算定できるようになった。人種によっては、*BRCA1/2* の変異にホットスポットとして頻度の高い変異が認められることがあるが、わが国の遺伝子変異は、*BRCA1* における L63X 以外の変異は報告回数が少なく、病的変異はフレームシフト型の変異やナンセンス変異が多いが、変異部位は遺伝子全体に分布している。また病的意義が不明な変異 (Variant of uncertain significance: VUS) は *BRCA* 遺伝学的検査全体の 6.2%に認められている 19)。

また、以前はわが国の HBOC の頻度は低いのではないかと推測されていたが 18)、既往歴、家族歴の条件が同じ場合に日本人の方が、欧米人と比較して病的変異が認められるリスクが高いことが報告されている (RR : 1.8) 20)。

HBOC の遺伝学的検査は、家系内で発端者が最初に受ける場合が多いが、本人が非罹患患者である場合には、家系内で最も可能性が高い人（若年発症、両側、卵巣癌も発症、トリプルネガティブ乳癌）、少なくとも乳癌や卵巣癌を発症している人から *BRCA* 遺伝学的検査を受けるのが家系にとっては最も情報量は多い。その人で *BRCA1/2* 変異が認められなければ、他の血縁者は一般にはその時点で遺伝子検査を受ける適応はない。一方、家系内ですでに *BRCA1/2* に病的変異が確認されている場合には、他の血縁者はその病的変異を有するか否かを診断することになる。

遺伝子解析技術の進歩は著しく、遺伝学的検査にも次世代シーケンサーが用いられている。すなわち解析できる塩基数が増大して 1 回の解析で *BRCA* のみならず多数の遺伝性腫瘍の原因遺伝子を同時に解析することが可能になっている (multigene panel testing, マルチ遺伝子パネル検査：効果が期待できる分子標的薬を探索する「がんパネル検査」とは目的や内容が異なるので注意を要する)。これは遺伝学的診断の診断率を向上させるが、複数の遺伝子を解析するので、1 検査あたりの病的意義が不明な変異 (VUS) が認められる頻度が高くなる。*BRCA1/2* 遺伝子検査を受けた 198 人に 42 遺伝子解析を実施したところ、一人平均 2.1 の VUS が認められた 21)。また、予期しがたい結果が得られる可能性も遺伝学的検査の過程で事前に提供する必要がある（例えば、乳癌を発症して HBOC を考慮してマルチ遺伝子パネル検査を受けたところ、リンチ症候群[遺伝性大腸癌子宮内膜癌]であったなど）。将来的にはマルチ遺伝子パネル検査が一般診療に導入されることが予想されるので、データベースの統合整備も急務である。

2) 遺伝カウンセリング

これらの遺伝学的検査は生殖細胞系列の遺伝子検査であり、遺伝カウンセリングのプロセスの中で実施するのが原則である。遺伝カウンセリングとは疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響をクライアントが理解してそれに適応していくことを助けるプロセスであるとされる。がんの遺伝カウンセリングでは特に適切ながんの遺伝に関する情報提供と、心理社会的支援が重要である 22)。また、遺伝カウンセリングに関する基本知識・技能は、すべての医師が習得しておくことが望ましいとされている 22)。ASCO の statement および NCCN 遺伝的ハイリスク・アセスメントのガイドラインでは pre-test counseling においてがんの遺伝カウンセリングにおいて遺伝学的検査前に実施する遺伝カウンセリングの要素が示されており参考になる 23,24)。また、BRCA 変異予測モデルとして BRCAPRO や KOHCal などがあるが、日本人のデータをもとに作成されたアルゴリズムは未だなく開発が待たれる。

3)患者の拾い上げからマネジメントまで

HBOC は遺伝子検査により診断が確定する。したがって、どのような人に遺伝子検査を受ける機会を提供するかは重要な課題である。また、遺伝学的検査は最終的には本人が受けるかどうか自身の意思で決めなければならない。そのために癌の遺伝カウンセリングではクライアントに該当する遺伝学的検査の医学的な意義と注意点などの適切な情報を提供して本人にとって最善の選択ができるようにサポートする必要がある。癌の領域では、個々の病変に対する治療法が存在し、また早期に発見できれば完治の可能性もあり、遺伝学的検査による情報があることのメリットは大きい場合も多い。例えばリンチ症候群では、すべての大腸癌にリンチ症候群のスクリーニング検査である免疫組織化学やマイクロサテライト不安定性検査(MSI)を行い、リンチ症候群を拾い上げるいわゆるユニバーサルスクリーニングも海外で提唱されている 25)。

HBOC では簡便なスクリーニング検査がないために、以前は NCCN ガイドラインでも臨床情報から HBOC の可能性がある患者を拾い上げ、次に詳細な二次評価を行う 2 段階の遺伝カウンセリングが提案されていたが、現在は、testing criteria を満たす遺伝学的検査の適応のある方を対象とした pre-test counseling,結果開示以後の post-test counseling に分けて具体的な内容が示されている 見落とさないための拾い上げが NCCN のガイドラインなどで試みられている 24)。

3. 臨床的な特徴

1)乳癌

BRCA1 および BRCA2 変異陽性者の乳癌の累積罹患リスクは、それぞれ 70 歳で 57%、49%とされる 26)。Noguchi らの報告では、日本人 BRCA1/2 変異陽性者に発症した乳癌には、若年発症(44 歳)、両側乳癌の頻度が高い(約 3 割)などの特徴が示されており、これらは海外のデータとも類似している 27)。さらに BRCA1 変異陽性者の乳癌は、充実腺管癌の割合や核異型度が高く、トリプルネガティブ乳癌の割合が 70%を占めるとされる 19)。BRCA2 変異陽性者の組織型は通常の乳癌と同様で、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性の Luminal タイプが 68.8%を占めた。また、男性の BRCA2 変異陽性者の男性乳癌の累積罹患リスクは 7-8%とされる

2)卵巣癌

BRCA 変異陽性者の卵巣癌の累積罹患リスクは、BRCA1 および BRCA2 変異保持者でそれぞれ 70 歳で 40%、18%とされる 26)。また、BRCA1/2 変異陽性者の卵巣癌において組織型では 81%が漿液腺癌

であり、また、Ⅲ期、Ⅳ期の進行症例が8割を占めている 28)。

BRCA 病的バリエント保持者のリスク低減手術で切除された卵管に、漿液性卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC) が認められ、一部の卵巣癌は卵管采由来であることが示唆されている 29)。

3) 前立腺癌

男性では前立腺がんの罹患リスクが高く、特に *BRCA2* 変異陽性者では一般の 2-6 倍の罹患リスクがあるとされる。また *BRCA* 変異保持者に発症する前立腺癌は aggressive な傾向を認め、遠隔転移やリンパ節転移の頻度が高く、予後が不良であるとされる 30)。

4) 膵癌

BRCA1 あるいは *BRCA2* 病的バリエント保持者は、欧米のデータでは、70 歳までの膵癌の累積罹患リスクは、1.4-1.5% (女性)、2.1-4.1% (男性) とされる。また、一般集団に対して 2.4-6 倍の増加リスクと報告されている。さらに膵癌患者の 4-7% に *BRCA* 病的バリエントが認められるという 31)。

4. 対策

NCCN のガイドラインにおける対策を表 2 に示す。

1) 計画的なサーベイランス

BRCA1/2 変異陽性者のサーベイランスにおいて、MRI 検診の有用性が指摘されている 32)。ハイリスクでの US を使ったサーベイランスは MRI よりも簡便で安価で低侵襲なため有効性が考えるが、US 検診が一般化されていない欧米では MRI 検診の有用性が注目されている。北米の多くの報告によると、*BRCA* 変異陽性者のサーベイランスにおいて、MMG に MRI を加えた検査方法が、MMG 単独よりも感度が高いとされている。

卵巣癌のサーベイランス法として経膈超音波検査や CA125 が提示されているが、有効性は明らかではない。

2) 化学予防 (Chemoprevention) :

BRCA1/2 変異保持者の乳癌発症リスクを下げるために、海外では予防的なタモキシフェンの内服を行う場合がある。*BRCA1/2* 変異陽性者ではなく、乳癌のハイリスク者の化学予防として、タモキシフェンの浸潤性乳癌の発症予防効果が示されている 33)。しかし、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象とした前向き試験のデータは不十分であり、複数の臨床研究があるが症例対象研究の結果と必ずしも一致していない 32)。

またわが国では TAM の乳癌の予防目的での使用は保険収載されておらず、自費診療となるため一般には行われていない。

3) リスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)

HBOC では卵巣癌、卵管癌への対策も必要であるが、検診の有用性は示されていない。現在、最も有効な対策は RRSO であると考えられる。卵巣癌、卵管癌の incidence を下げるとともに総死亡率を下げることも示されている 34)。RRSO 術後、腹膜癌の発症は 20 年で 4.3% という報告がある。わが国とは医療事情が異なり単純な比較はできないが、海外の報告では *BRCA* 病的バリエント保持者の 50-70% が

RRSO を受けている 35)。RRSO は *BRCA* 病的バリエントが確認されている乳癌患者では、2020 年 4 月より保険適用となった。

4) リスク低減乳房摘出術 (Risk Reducing Mastectomy : RRM)

RRM が乳癌発症のリスクを 9 割以上低下させることは明らかである。一方で、RRM の生命予後の改善効果はなかなか示されなかったが、乳癌に罹患した *BRCA1/2* 変異陽性者が、対側リスク低減乳房切除術 (Contralateral Risk Reducing Mastectomy: CRRM) を受けることで、生命予後の改善につながるとの報告されている 36)。オランダの前向き研究によると、*BRCA* 変異を有する初発乳癌患者を対象に CRRM を実施した群と対照群を平均 11.4 年フォローアップした結果、死亡率は CRRM を受けた群で有意に低いことが示されている (HR:0.49)。ただし RRSO も行なっている対象も多く、RRSO による生命予後の改善を完全に分けて考えることはできない。CRRM も *BRCA* 病的バリエントが確認されている乳癌患者では、2020 年 4 月より保険適用となった。RRM により確実に利益を受ける *BRCA* 変異陽性者がいることが経験的に推測される。今後はどのような患者に RRM を推奨すべきか、個別化医療をさらに一歩進めることも必要と思われる。

海外の報告では 10-40% の *BRCA* 変異保持者が RRM を受けているが、研究間で RRM を受ける頻度は大きく異なっている 35)。

5. 遺伝子情報に基づいた治療

術前に *BRCA* 遺伝子検査を行い、手術方針に反映させることも考えられる。術前に病的な *BRCA* 変異が判明している乳癌患者は有意に手術時に両側乳房切除術を受ける患者の割合が高い 37)。NCCN ガイドラインでは放射線治療を伴う温存療法は相対的な禁忌との記載がある 38)。

また、HBOC 患者に対する PARP 阻害薬の効果も期待される。現状では、術前術後の治療方法は一般の乳癌と変わらず、標準治療により行われている。*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性者では、DNA 修復機構のうち 2 本鎖切断の修復機構が破綻しているため、1 本鎖修復機構を担う PARP-1 を阻害することによって DNA 修復を不能とし、細胞死 (アポトーシス) を生じさせるとされている。このことから、PARP 阻害剤を用いた治療の有効性が期待されており、olaparib (AZD2281) を用いた臨床試験の結果が報告されている 39)。

また、孤発性の癌が *BRCA1* あるいは *BRCA2* の変異保持者に発症した癌と類似の性格を有する場合があります、これを BRCAness と称している 40)。この原因として *BRCA1* や *FANCF* のプロモーター領域のメチル化による不活化や *EMSY* の増幅があげられる。いずれも相同組み換え修復の機能不全となるため、HBOC 患者に発症した乳癌と同様の機序で PARP 阻害薬の効果も期待される。

遺伝性腫瘍の臨床は個別化医療の最たるものといえる。多くの医療者が HBOC について認識を深めて、癌のハイリスク者に対して適切な医療が介入して生命予後の改善につなげていくことが期待される。

参考文献

1. Gene Reviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
2. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons M, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun.9:4083, 2018.
3. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer

- 1 Res. 66:8297-8308, 2006.
- 2 4. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. JAMA
- 3 Oncol. 2:482-490, 2016.
- 4 5. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene
- 5 sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget. 8: 112258-112267, 2017.
- 6 6. Miki Y, Swensen J, Stattuck-Eidens D, et al. : A strong candidate for the breast and ovarian cancer
- 7 susceptibility gene BRCA1. Science 266:66-71, 1994.
- 8 7. Yoshida K, Miki Y. : Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle
- 9 in response to DNA damage. Cancer Sci 95:866-871, 2004.
- 10 8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.
- 11 Nature 378-789-792, 1995.
- 12 9. Easton DF, Antoniou AC, Thompson D. : The genetic epidemiology of hereditary breast cancer. Hereditary
- 13 Breast Cancer, Claudine Isaacs, NY, p1-17, 2008.
- 14 10. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, et al. : CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast
- 15 cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000controls. J Clin Oncol26:542-548, 2008.
- 16 11. Renwick A, Thompson D, Seal S, et al. : ATM mutations that cause ataxia- telangiectasia are breast cancer
- 17 susceptibility alleles. Nat Genet 38:873-875, 2006.
- 18 12. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J, et al. : A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. Nature 446:316-
- 19 319, 2007.
- 20 13. Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. : Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are
- 21 low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. Nat Genet 38:1239-1241, 2006.
- 22 14. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. : Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees
- 23 establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. Nat Genet 42:410-414, 2011.
- 24 15. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. :Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N
- 25 Engl J Med 371:497-506, 2014.
- 26 16. Nandikolla AG, Venugopal S, Anampa J. Breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome - a case-
- 27 series study and review of literature. Breast Cancer (Dove Med Press). 9:207-215, 2017.
- 28 17. 野水 整ほか（編）：家族性乳癌の臨床. 家族性乳癌, p7-16 . 篠原出版新社, 1996
- 29 18. 多田隆士、霞富士雄. : 責任遺伝子、発症機構、臨床病理学的特徴 家族性乳癌の臨床的特徴. 日本臨床
- 30 58:1405-1408, 2000.
- 31 19. Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, et al. : Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian
- 32 cancers in Japan. Breast Cancer 22:462-468, 2015.
- 33 20. Sugano K, Nakamura S, Ando J, et al. : Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations
- 34 in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Sci. 99:1967-1976, 2008.
- 35 21. Kurian AW, Hare EE, Mills Ma, et al. : Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary
- 36 cancer risk assessment. J Clin Oncol 32:2001-2009, 2014.
- 37 22. 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011年2月、日本医学会
- 38 23. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update:
- 39 Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol 33:3660-3667. 2015.
- 40 24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- 41 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Ver.2. 2021, 2020.

25. EGAPP Working Group. : Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Gent Med* 11:35-41, 2009.
26. Chen S, Parmigiani G :Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25:1329-1333, 2007.
27. Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, et al. : Clinicopathologic Analysis of BRCA1- or BRCA2- Associated Hereditary Breast Carcinoma in Japanese Women. *Cancer* 85:2200-2205, 1999.
28. Sekine M, et al. : Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22-p25. *Hum Mol Genet* 10:1421-1429, 2001.
29. Piek JM, Van Diest PJ, Zweemer RP, et al. : Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 195:451-456, 2001.
30. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. : Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:1748-1757, 2013.
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Ver.2. 2021, 2021.
32. 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2. 疫学・診断編 2018 年版. 金原出版, 2018.
33. Nelson HD, et al. : Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services task Force. *Ann Intern Me.* 158: 604-614, 2013.
34. Domcheck et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304: 967-975, 2010.
35. がん情報サイト 乳がんおよび婦人科がんの遺伝学 (PDQ) <http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s>.
36. Heemskerk-Gerritsen BA, et al. Improved overall survival after contralateral risk reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 136: 668-677, 2015.
37. Lokich E, Stuckey A, Raker C, et al. Preoperative genetic testing affects surgical decision making in breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 134: 326-330. 2014.
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Ver.2.2021, 2021.
39. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. inhibition of poly(ADP-ribose)polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Eng J Md.* 361: 123-134, 2009.
40. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 4:814-819, 2004.

図1 MLPA 法の例
BRCA1 遺伝子 exon1-2 の欠失を認める

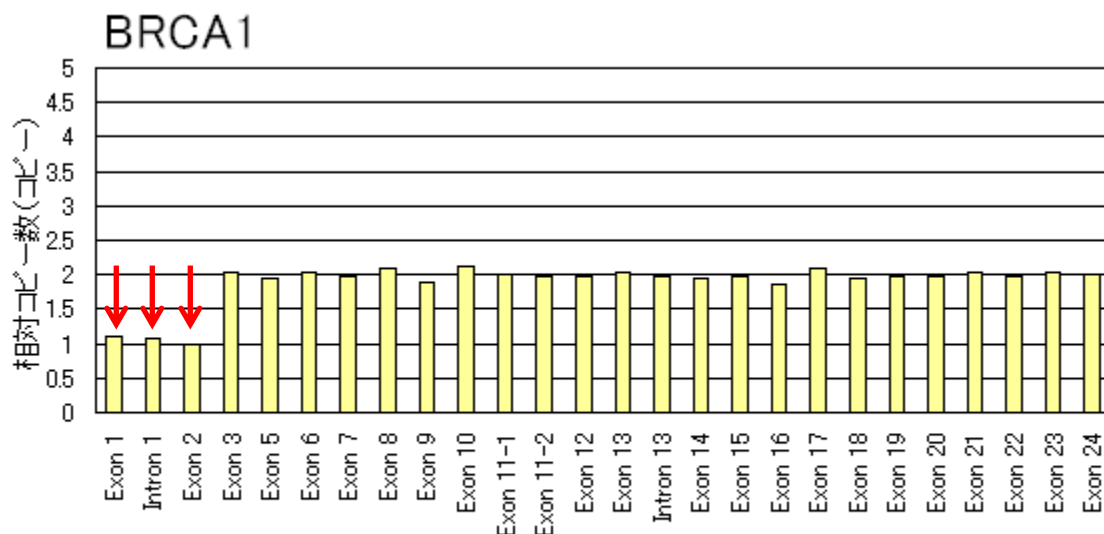


表1 *BRCA1* と *BRCA2* の構造、機能における共通点と相違点のまとめ

【共通点】

- 1) 精巣と胸腺で強く発現している(乳腺や卵巣でも発現している)。
- 2) 核内で *BRCA1/2* とともに Rad51 と共に homologous recombination (HR) による DNA 損傷修復に関与する。
- 3) *BRCA1/2* は、中心体に局在し、両タンパク質の発現、および機能消失は、中心体の複製異常と染色体の不安定性に関与することが示唆されている。
- 4) 細胞質分裂の制御にも関与することが示唆されている。

【相違点】

- 1) *BRCA1* と *BRCA2* にホモロジー (相同性) はほとんどない。
- 2) *BRCA1* は、ユビキチンリガーゼ (E3) 活性を有する。*BRCA1* は BARD1 とともにヘテロダイマーを形成して、ユビキチンリガーゼを構成する。この活性が、乳癌発生抑制に重要であることも示唆されている。ユビキチン化される基質の候補として、ヌクレオフォスミンや RNA ポリメラーゼのサブユニットである RPB8 が報告されている。
- 3) *BRCA1* は、細胞周期のチェックポイントに重要な BACH1 に結合することが報告されている。
- 4) *BRCA1* は、p53 や RNA ポリメラーゼ II に結合し、転写制御に関与していると考えられている。
- 5) *BRCA1* は、M 期に中心体に局在する。siRNA でノックダウンさせると中心体の複製異常が観察される。
- 6) *BRCA2* は、G1 後期から M 期前期にかけて中心体に局在し、ヌクレオフォスミン、ROCK2、 γ -Tubulin、プレクチンなど多くのタンパク質と相互作用して、中心体の複製やポジショニングを制御する。
- 7) *BRCA2* は、ミオシン II とともに細胞質分裂に関与することが報告されている。
- 8) *BRCA2* は、EMSY タンパク質と結合し、転写調節に関与することが報告されている。

表2 遺伝的に癌リスクが高いと考えられる人々への対策(文献 24 より和訳一部改変)¹¹⁾

<女性>

- 18 歳から自己乳房検診を開始する。
- 25 歳から、6～12 ヶ月ごとの医師による乳房視触診を開始する。
- 乳癌検診
 - 25～29 歳、年に一度の造影乳房 MRI 検査（あるいは、MRI 検査が利用できない場合にはトモシンセシスを考慮したマンモグラフィー）、30 歳前に乳癌と診断されている家族歴があれば、家族歴に基づいて個別化して対応する。
 - 30～75 歳、年に一度のトモシンセシスを考慮したマンモグラフィーと乳房造影 MRI を実施する。
 - 75 歳以上、検診対応は個々の状況に応じて実施する。
 - 乳癌の治療をうけており、かつ両側乳房切除術を受けていない *BRCA* 病的バリエント保持者に対しては、年に一度のトモシンセシスを考慮したマンモグラフィーと乳房造影 MRI によるスクリーニングを継続する。
- リスク低減乳房切除術について話し合う。
 - 乳癌発症予防効果、乳房再建も可能であること、ならびに再発リスクに関するカウンセリングを行う。さらに家族歴や年齢や余命に伴う残った乳癌のリスクはカウンセリングのときに考慮される。
- 理想的には 35～40 歳の間に、出産の完了に伴って、リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）を推奨する。*BRCA2* 変異保持者の卵巣癌の発症年齢は *BRCA1* 変異保持者に比べると、平均して 8～10 年ほど遅いので、既に可能な限りの乳癌予防術（例えば、両側乳房切除術）を受けている *BRCA2* 変異保持者については、RRSO を 40～50 歳に遅らせることは妥当である。リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）プロトコール（NCCN 卵巣癌ガイドライン-手術の原則）を参照。
 - 挙児希望についての話し合いや、癌リスクの程度、乳癌および卵巣癌の期待できる予防効果、更年期症状の対応策、ホルモン補充療法（HRT）を行うか、その他関連する医学的事項に関してカウンセリングを行う。
 - 現在、臨床試験が進行中であるが、卵管切除術単独はリスク低減目的のための標準的治療法ではない。リスク低減卵管切除術単独の問題点は、卵巣癌の発症リスクは依然として残ることである。それに加えて、閉経前女性の場合、卵巣切除術は乳癌罹患リスクを低減させるようであるが、その程度は不明であり、遺伝子特異的であるかもしれない。
- 限られたデータから、子宮の漿液腺癌のリスクが *BRCA1* 病的バリエントを有する女性でやや高い可能性が示唆されている。（以下略）
- リスク低減乳房切除術および／または卵管卵巣摘出術の心理社会的、社会的側面および生活の質の側面に取り組む。
- リスク低減卵管卵巣摘出術を選択しなかった患者に対しては、卵巣癌に対する経膈超音波検査は、積極的に推奨を裏付けるほどの十分な感受性も特異性も示されていないが、臨床医の判断で 30～35 歳から考慮の対象となるであろう。
- 乳癌と卵巣癌の化学予防の選択肢について、そのリスクと利益を含めて考慮する（詳細については、考察の項を参照）（乳癌リスクの低減については、NCCN ガイドラインを参照）。

<男性>

- 35 歳から自己乳房検診の訓練と教育を開始する。

- 35 歳から 12 か月ごとの診察を開始する。
- 女性化乳房を持つ男性には 50 歳から、あるいは家系内で最も早く男性乳癌を発症した年齢よりも 5–10 歳早い年齢から、年 1 回のマンモグラフィー
- 40 歳から前立腺癌検診を開始
 - *BRCA2*変異陽性者には前立腺癌検診を推奨する。
 - *BRCA1*変異陽性者には前立腺癌検診を考慮する。

<男性・女性>

- 新規画像診断やスクリーニング、臨床試験への参加を考慮する。
- 癌の兆候や症状に関する教育を行う。特に、*BRCA1*、*BRCA2* 遺伝子に関連した癌について教育する。
- メラノーマについては検診のための特定ガイドラインは存在しないが、全身の皮膚の検診や紫外線の曝露を最小限人するなど、通常のメラノーマのリスクアセスメント、は適切である。
- 膀胱癌スクリーニング

<血縁者へのリスク>

- 血縁者に乳癌発症リスクが遺伝している可能性、リスク評価の選択肢、対応策についての助言を行う。
- 遺伝的リスクが考えられる血縁者には、遺伝カウンセリングを受けること、また遺伝子検査を考慮することを勧める。

<生殖の選択>

- (略)
-

総論 2

家族歴聴取と家系図記載法

1. 家系図作成の意義^{1), 2), 3)}

近年、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）に適した治療薬や手術方法、サーベイランスの選択が可能となっている。そのため、乳がんや卵巣がんの患者のうち HBOC の体質をもつ患者に気づくことの重要性が増している。家族歴を聴取し家系図を作成し、家系内における対象疾患をもつ他の家系メンバーを把握することは HBOC の可能性をもつ患者に気づくことに役立つ。さらには、正確な診断と予後の推定、遺伝形式の確認、検査方針の決定、治療方針の決定、本人や家族の発症リスクの計算、患者自身の疾患に対する経験や理解についての把握などの意義がある。これらの家族歴聴取にあたっては、診療における家系図作成の意義を伝えることが大切である。

2. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）における情報収集の留意点³⁾

HBOC を念頭に置いて家族歴を聴取する場合、以下の点に留意しながら情報収集をすることで効率的に患者が HBOC の体質をもつ可能性が高いか否かを絞り込むことができる。家系図では少なくとも 3 世代について、腫瘍の発症年齢や特徴を含めて記載する。下記に家系図聴取の際に確認しておくことが望ましい事項を挙げる（表 1）。

表 1 HBOC 家系図聴取の際の確認事項

- | |
|---|
| ① 乳癌の既往歴：発症年齢や個数（単発，異時両側，同時両側，同側多発など） |
| ② 乳癌のサブタイプ（トリプルネガティブかどうか） |
| ③ 乳癌の治療内容（ホルモン治療，化学療法，放射線療法など） |
| ④ 乳癌の手術の術式（部分切除術，乳房切除術，再建の有無） |
| ⑤ 卵巣癌，卵管癌，原発性腹膜癌の既往歴と病理結果 |
| ⑥ 前立腺癌（グリソンスコア ≥ 7 かどうか含む），男性乳癌，腹膜癌，膀胱癌，黒色腫の家族歴および既往歴の有無 |
| ⑦ 高い変異頻度と関係する民族出身者かどうか（アッシュケナージ系ユダヤ人など） |
| ⑧ 家系内で <i>BRCA1/2</i> の病的バリエント保持が確認されているかどうか |

なお、卵巣癌や腹膜癌は、他の婦人科癌（子宮頸癌，子宮体癌）と区別が難しいことがある。また腹膜癌は、他臓器の転移の可能性もあるので、他のがんの有無やその病状も確認する。

3. 家系図記載法^{1), 2)}

家族歴の記録には、国際標準となっている家系図記載法を用いる。独自のルールや分野別のルールではない標準化された記載法を用いることで、記載者以外の関係者も家系情報を正確に理解することができることから包括的医療を提供するための情報共有が容易となる。

家系図では生物学的な両親・子ども・孫などを記載する。世代は、家系図の左端に I, II, III…とローマ数字で表記する。個人番号 (1, 2, 3…) は世代ごとに左端から付与し、各個人の右下に記載する。家系図内の記号の取り決めを図 1 に示す。表現型による性別から、男性は「□」、女性は「○」、性別不明は「◇」で示し、出生年や年齢を記号下に記載する。罹患者は各記号を塗りつぶして詳細は欄外に記載する。複数の病態を記載するときには、個人記号内を分割し、病態ごとに色やパターンを変えて塗分ける。既死亡は各記号の右上より左下に斜線を引き、死亡年齢を「d.」として記号下に記載する。発端者〔最初に当該家系における遺伝的問題に気づく契機となった人 (罹患者)〕は、記号左下に proband を意味する「P」で記載する。また、クライアント (患者や家族などの来談者) は「/」を記号左下に記載する。

	男性	女性	性別不明	解説
1. 個人	 b.1925	 30y	 4mo	表現型に基づく性別を記載する。個人記号内に年齢を記載しない。
2. 罹患者	 	 	 	臨床的に罹患していること。塗りつぶし、網掛けなどの説明は欄外に記載する。 複数の病態を記載するときには、個人記号を分割する。
3. 複数個体 (人数既知)	 5	 5	 5	人数は個人記号内に記載する。罹患者は含めない。
4. 複数個体 (人数不明もしくは記載なし)	 n	 n	 n	個人記号内に「n」と記載する。「?」は用いない。
5. 既死亡者	 d.35y	 d.4mo	 d.60's	死因が判明している場合は記載する。十字架(†)は用いない。
6. クライアント	 /	 /		遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を希望している人。
7. 発端者	 P	 P		最初に当該家系における遺伝学的問題に気づく契機となった人 (最初に罹患したとは限らない)。
8. 死産 (SB)	 SB 28wk	 SB 30wk	 SB 34wk	妊娠週数や核型が判明していれば個人記号の下に記載する。
9. 妊娠 (P)	 LMP : 7/1/2007 47, XY, +21	 20wk 46, XX	 P	妊娠週数や核型を個人記号の下に記載する。塗りつぶして罹患を示すこともできる (欄外に説明を記載)。

図 1 一般的な家系図記号, 定義, 略号 (文献 1, 2 より引用改変)

家系図内の線について図 2 に示す。配偶者および同胞 (兄弟姉妹) の関係は横線で結ぶ。世代や個人は縦線で表す。血族婚 (いとこ婚など) の場合は、配偶者間を二重線で結ぶ。離婚は配偶者の関係線を途中で「//」で区切る。なお、できるだけカップルの男性を女性の左に記載する。同胞は出生順に左から右に記載するのが原則である。

1. 定義	解説
	可能であれば夫(男性パートナー)を関係線の左、妻(女性パートナー)を右に記載する。 同胞は最年長者を一番左に、以下年齢順に右に並べて記載する。
2. 関係線(水平線)	
a. 関係	関係線の中断はすでに関係が保たれていないことを示す。複数の過去のパートナーがいる場合、遺伝学的評価に関係ない者は記載を略してもよい。
b. 近親婚	家系情報からは関係の程度が明らかでない場合は、関係線の上にその旨記載する(例: またいとこの子ども同士)。
3. 子孫線(垂直もしくは斜め線)	
a. 生物学的親子	生物学的親を示す。

図2 関係線の定義 (文献1, 2より引用改変)

HBOC に関わるクライアントやその家系では、既に様々な臨床的また遺伝学的評価を受けていることも多い。このような評価(検査結果)も家系図に記載することができる。これらの情報は家系図内に E (Evaluation) の記号を用いて記載する(図3)。E は一種類に限定する必要はなく、評価の数だけ E₁, E₂, E₃ のように増やすことが可能であり、その評価を受けたか否かは E に +/- を付記することで表記する。臨床的な情報に関しては、正確な医学情報を得るために診断名とともに、診断を受けた医療機関や診断を受けた時期を記載する。また、遺伝学的検査においては、受検の有無だけではなく結果そのものが入手できることが望ましい。クライアントからの聞き取り情報は時に正確でない場合があるため、クライアントから家系メンバーに確認してもらうことや、クライアントの承諾のもと担当医に問い合わせることが必要となる場合がある。

4. 家系図記載時の留意点

家系図はいつ・どこで・誰が・誰から得た情報により記録したのかを記録する。家族の状況は変化するので、家系図内容を更新した場合にも同様について更新しておくことが重要である¹⁾。また、家系図を聴取する中で、同施設に来談した別のクライアント同士が同一家系であることが判明する場合もある。しかし、遺伝性疾患に関する家系内での情報共有状態は、各家系において異なることから医療者側は不用意に情報を漏洩しないように留意することが重要である。

1

説明			
Eは家系における臨床的評価もしくは検査実施の状況を示す a) Eの内容は欄外に記載する b) 複数の評価が行われる場合は下付き番号をつけ(例 E ₁ , E ₂ , E ₃), 内容を欄外に記載する 臨床的にすでに発症している場合にのみ個人記号を塗りつぶす 連鎖解析を目的とする場合は, ハプロタイプ情報を個人記号の下に記載する。注目すべきハプロタイプを左側に記載し, 強調する 反復配列やトリプレットリピートの伸長数は, 変異アレルを先にしてかっこ内に記載する 変異が判明している場合はかっこ内に記載する			
定義	記号	想定例	
1. 確認された検査結果(*) 記載者もしくは記載者の属する医療チームによって評価が行われた場合,あるいは外部で行われた検査であってもその結果を評価・確認できた場合にのみ用いる		超音波検査で陰性であった女性。	 E- (echo)
2. 保因者 — 遺伝形式にかかわらず, 臨床症状を今後も現さないと考えられる		患者の申告によるTay-Sachs病の男性保因者(結果を証明できていないので, “*”は用いない)。	
3. 無症候/未発症変異保有者 — 現時点では臨床症状を示していないが, 今後発症する可能性がある		遺伝学的検査でBRCA1変異陽性であったが, マンモグラム所見に異常がなかった25歳女性。	 25y E ₁ - (mammogram) E ₂ + (c.5385insC BRCA1)
4. 判定不能(u)		Huntington病の遺伝学的検査で判断保留となったが身体所見には異常を認めない25歳男性。	 25y E ₁ - (physical exam) E ₂ u (36n/18n)
5. 検査結果陽性(E+)		嚢嚢性線維症を発症しており遺伝学的検査では一方のアレルにのみ変異が同定された患者。	 E+ (ΔF508) Eu E+ (ΔF508/u)
		18トリソミーの核型が確認された妊娠10週胎児。	 10wk E+ (CVS) 47, XY, +18

図3 遺伝学的評価, 検査の情報に関する家系図記号 (文献 1, 2 より引用改変)

参考文献

- Schuetz JL and Bennett RL. 2 The ultimate genetic tool: The family history in A guide to genetic counseling 2nd., Wendy R. Uhlmann, Jane L. Schuetz and Beverly M. Yashar (eds.), Wiley-Blackwell, 2009.
- 福島義光 監, 櫻井晃洋 編. 遺伝カウンセリングマニュアル改訂第3版. 南江堂, 2016.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン) Version 3. 2019 BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群, https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/japanese/genetic_familial.pdf

Ⅱ. 各 論

Ⅱ-1. 遺伝子診断・遺伝カウンセリング領域

遺伝 BQ1

BRCA 遺伝子病的バリエーションの臨床的意義と遺伝学的配慮は？

◎ステートメント

BRCA 遺伝子病的バリエーションを臨床診断する意義は、患者自身の遺伝学的検査結果に基づく適切な医療提供と、患者本人のみならず家系員への適切な医学的管理が提供可能となる点にある。卵巣癌あるいは乳癌既発症者の一部には HBOC を念頭に置いた保険適応での BRCA 遺伝子検査が実施可能であり、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌を対象とした PARP 阻害薬の適応を判断するために実施された場合、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC）の診断がつけば分子標的薬の選択肢が増えることになる。また、非担癌患者や未発症者に対しては、遺伝学的診断がつくことで、リスク低減手術やサーベイランスなどの適切な医学的管理が可能となることが臨床的意義と言える。一方で遺伝学的検査の特徴を鑑み、検査前の主治医からの説明や遺伝カウンセリングを通じて、十分な情報提供と心理社会的支援を行うことが望ましい。

◎背景

2020 年 4 月の診療報酬改定に際し、保険診療で実施可能な BRCA 遺伝子検査の適応が拡大し、リスク低減乳房切除術およびリスク低減卵管卵巣摘出術が保険収載されたことは本邦における大きなパラダイムシフトといえる。ただし、対象者などに限りがあることから、依然として自費診療で対応すべき診療も存在する。従来遺伝診療を行ってきた施設では、保険診療での遺伝カウンセリングも実施できるようになったが、一方で遺伝カウンセリング加算の算定条件を満たさない施設での遺伝学的検査の際は、自費での遺伝カウンセリングが必要な状況には矛盾がある。

ガイドラインの推奨と実際の保険診療で提供可能な医療に乖離があることを理解した上で、ガイドラインを参考にしつつ適切な対象者に適切な遺伝医療を提供することを第一に重視し、適宜目の前にいる患者・家族に最適と判断される医療を、医療者自身が吟味して提供できる体制を整えることも肝要である。その際、ガイドラインに従うことは大切であるが、これに盲従するのではなく、患者と医療者が相談しながら患者利益の最大化のために賢く活用することが望ましいと言える。

一般に BRCA1/2 病的バリエーション保持者に対してはがん予防法を伝える必要があり、リスク低減を目的とした乳房切除術および卵管卵巣摘出術とサーベイランスが選択肢となる。サーベイランスとは「対策型のがん検診とは別に丁寧に継続的に行っていくがん早期発見のための検査」を指す。また、一部の卵巣癌や乳癌、前立腺癌、膵臓癌既発症の BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者に対しては、PARP (poly (ADP-ribose) polymerase) 阻害薬の適応判断が、臨床的診断意義として大きな意味を持つ。同時に BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者であることが明らかになった患者家族に対して、それぞれの家系員の発がんリスクについて正しく評価することが重要である。

現在保険診療での BRCA 遺伝子検査が一部の患者には実施可能となり(遺 BQ2, 他各論 CQ)、多くの施設では主治医から検査前の説明と結果開示が行われていると考えられる。その際重要なことは、主治医が遺伝性腫瘍や遺伝学的検査に関する最新のガイドラインなどで知識を得て、BRCA 遺伝子検査の提

出から結果開示とその先の治療に至るまで、適切な医療提供をするべく責任をもって診療に当たることである⁴⁾。その際、主治医に求められる役割については、日本乳癌学会⁵⁾、日本婦人科腫瘍学会⁶⁾がそれぞれ提言を出しているので参考にされたい。主治医が遺伝医学に明るくない場合は、遺伝医学の専門家と連携をとりながら、その後の心理社会的支援を含めて継続的なフォローを提供できる体制が望ましい(遺 BQ4)。欧米では遺伝カウンセリングの有用性について報告されており、遺伝カウンセリングを提供する意義について臨床医が把握しておくことが望ましい⁷⁾。

そもそも遺伝カウンセリングとは、「医学における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁸⁾において“疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。”と定義されている。また、“遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい。また、遺伝学的検査・診断を担当する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある。”と記載がある。実際に保険診療としての *BRCA1/2* 遺伝子検査は主治医が担当している施設が多いと考えられるが、遺伝学的検査結果の解釈に難渋する症例やその他の遺伝性腫瘍症候群が否定できない症例、また未発症家系員への遺伝学的検査前後の遺伝カウンセリングなどは専門的な知識を有する医療者との連携が不可欠である。HBOC 診療は一診療科だけで成り立つものではなく、各科連携のもとに患者にとって最善の医療を提供できる体制を個々に整備することが肝要である。(遺 BQ4,5)

遺伝学的検査前に患者に説明すべき内容としては、対象遺伝子や検査精度といった検査の限界、家系員と同じ遺伝子バリエーションを共有する可能性、患者家系員に対して発症前不安やストレスについて遺伝カウンセリングを通じて心理社会的支援が提供可能である事などが挙げられる。(遺 BQ5)

HBOC 診断の際に遺伝学的配慮が必要な背景には、遺伝学的検査の特性を理解する必要がある。遺伝学的検査の特性として、結果が生涯変化せず、血縁者間で一部共有され、血縁関係にある親族について影響があることなどを鑑み、遺伝学的検査前に検査に関わる詳細や結果がもたらしうる影響について十分に情報提供し理解を助けるプロセスとして、遺伝カウンセリングが重要視されてきた。(遺 BQ4)

◎解説

HBOC 診療において遺伝学的診断の意義は、端的に言えば「患者・家族への適切な医学的介入が可能になること」といえる。以下のポイントについて、遺伝学的診断の意義を概説したい。

① PARP 阻害薬適応判断のためのコンパニオン診断

2021 年 1 月現在、一部の卵巣癌と乳癌、前立腺癌、膵臓癌領域では治療選択のためにコンパニオン診断として *BRCA1/2* 遺伝子検査が実施され、病的バリエーション保持者に対して PARP 阻害薬が適応可能である。この場合、患者にとって有効性が期待される治療選択肢が増えることとなり、臨床診断意義は大きい。実際の診断後の遺伝カウンセリングの注意点については、遺 BQ 3 を参照いただきたい。(遺 BQ3)

② 未発症臓器を対象としたリスク低減手術

2020 年 4 月に乳癌および卵巣癌既発症者を対象に、*BRCA* 病的バリエーション保持者に対するリスク低減手術として、リスク低減乳房切除術およびリスク低減卵管卵巣摘出術が保険収載された。*BRCA* 遺伝子検査の意義として、生涯にわたる発がんリスクを不安に思う病的バリエーション保持者に発がんリスク低

減のための選択肢が増えたといえる。この保険承認は手術の実施そのものを強制するわけではなく、それぞれの手術によるリスク低減効果と注意点については、各論 CQ を参照いただきたい。

③ 未発症臓器を対象としたサーベイランス

2020 年 4 月に遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対し、乳房切除術を選択しなかった場合に MRI 加算が算定可能となった。すなわち、BRCA 病的バリエント保持者には乳房サーベイランスが保険診療で可能である。その他の臓器に対するサーベイランスについて現時点で遺伝性乳癌卵巣癌に対する保険適応はないものの、医学的な有用性については各論 CQ を参照し実施について検討していただきたい。

④ 家系員を対象とした医学的管理の提供

2021 年 1 月現在、未発症家系員に対する BRCA 遺伝子検査は保険診療では認められず、BRCA 病的バリエント保持者の家系員への確認検査は自費診療で行われるのが実情である。従って保険診療でのサーベイランスやリスク低減手術も適応ではないが、未発症者に対してこそ、サーベイランスおよびリスク低減手術の有用性があるといえる。

⑤ 社会実装

日本国内ではいまだに遺伝性腫瘍についての認知は十分とは言えない。今後は医療従事者のみならず、国民に対してひろく遺伝教育を普及し、遺伝リテラシーを向上させる努力が必要であろう。社会が成熟し、遺伝情報に基づいた適切な管理が可能となれば、既発症者と未発症者を問わず、遺伝情報に基づいた生活が一般的になるかもしれない。例えば日本の生命保険業界の対応として、保険加入に際して「遺伝情報や家族歴の開示を求めない」という不文律があり、遺伝情報の取り扱いについて注意は必要であるが、保険加入の際に必ずしも不利益を生むわけではないことは事実である。遺伝情報を利活用し、適切な医学的管理を実施することが理想であろう。日本は国民皆保険制度であり、地域格差などで提供される医療に隔たりがないよう十分配慮する必要がある。

◎キーワード

◎参考文献

- 1). Kuchenbaecker KB, Antoniou C, et al: Risk of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017; 317(23): 2402-2416
- 2). Momozawa Y, Iwasaki Y, et al: Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018; 4;9(1):4083.
- 3). Hirasawa A, Imoto I, et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget 2017; 8:112258-112267.
- 4). Giri VN, Hyatt C, Gomella LG: Germline testing for men with prostate cancer: Navigating an expanding new world of genetic evaluation for precision therapy and precision management. J Clin Oncol.2019; 37:1455-1459.
- 5). 一般社団法人 日本乳癌学会 将来検討委員会 HBOC 診療ワーキンググループ 規約委員会. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群の保険診療に関する手引き (http://jbcs.gr.jp/member/wp-content/uploads/2020/07/1_hboc_re_final.pdf, 最終確認: 2020 年 9 月 1 日)
- 6). 日本婦人科腫瘍学会 PARP 阻害薬使用における遺伝学的検査の実施体制等に関する検討委員会. 卵巣癌患者に対してコンパニオン診断として BRCA1 あるいは BRCA2 の遺伝学的検査を実施する際の考え

方(<https://jsgo.or.jp/opinion/01.html>, 最終確認: 2020 年 9 月 1 日)

7). Zakas AL, Leifeste C, Dudley B, et al: The impact of genetic counseling on patient engagement in a specialty cancer clinic. J Genet Couns.2019; 28:974-981.

8). 日本医学会 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」作成委員会編. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011. (<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>, 最終確認: 2020 年 9 月 1 日)

遺伝 BQ2

どのようなクライアントに *BRCA* 遺伝学的検査を推奨するか？

◎ステートメント

以下の条件を満たすクライアントに対して、*BRCA* の遺伝学的検査を提供することが推奨される。

1. 発症、未発症に関わらず（本人以外に）すでに家系内で *BRCA1* または/かつ *BRCA2* の病的バリエーション保持が確認されている
2. 乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌を発症しており、*BRCA1/2* 遺伝子に一定以上の割合で病的バリエーションを持つと推定される
3. PARP 阻害薬に対するコンパニオン診断の適用基準を満たす
4. 腫瘍組織プロファイリング検査で、*BRCA1* または/かつ *BRCA2* の生殖細胞系列の病的バリエーション保持が疑われる

◎背景

体細胞変異の蓄積によって生じるがんの診療では、発生臓器を問わずがん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーション（遺伝性腫瘍）の可能性について考慮すべきである。

特に、乳癌・卵巣癌・前立腺癌・膵癌を発症した場合、頻度・浸透率が最も高い *BRCA1/2* の遺伝学的検査を適切に提供する必要がある。しかし、個々の癌が遺伝性であるか否かを明確に判定する方法がないため、現時点では 10%程度 *BRCA1/2* に病的バリエーションを有する可能性があるとして推定される場合に遺伝学的検査の提供されている。しかし、この適応基準は遺伝学的検査の費用や検査に要する時間、遺伝診療体制の整備等の医療状況に依存するもので、時代とともに変化するものであることを理解する必要がある。

一方、HBOC の家系員は、がん発症・未発症を問わず *BRCA1/2* の病的バリエーションを保持している可能性が最も高い対象である。国内ではがん未発症者の遺伝学的検査および医学管理は未だ保険適用となっていないが、家系員に対して適切に遺伝学的検査を提供することが HBOC の予後改善には非常に重要である。

PARP 阻害剤オラパリブが 2018 年以降、*BRCA* 遺伝子変異保持者の乳癌、卵巣癌、前立腺癌および膵癌で順次保険適応となり、コンパニオン診断として *BRCA* 遺伝学的検査も保険収載された。PARP 阻害剤で予後改善の可能性のあるがん患者が治療機会を逸しないように各癌腫で保険提供に応じて適切に遺伝学的検査を提供する必要がある。

また、*BRCA1/2* 遺伝子は腫瘍組織プロファイリング検査（がん遺伝子パネル検査）で体細胞変異を認めた場合に生殖細胞所見である可能性の最も高い遺伝子のひとつである。2019 年 6 月の「がんゲノム医療」の保険収載以降、がん遺伝子パネル検査の件数が増加しており、*BRCA1/2* の体細胞変異が検出される機会が増えている。がん遺伝子パネル検査の生殖細胞系列所見についても適切に遺伝学的検査を提供する必要がある。

◎解説

遺伝医療の目的は、遺伝リスクのある患者（クライアント）に対して適切な情報提供を行い遺伝学的検査や医学管理を含むクライアントの望ましい行動変容を促すことにある。その中には、家系員への情報提供や遺伝学的検査・医学管理も含まれる。

遺伝性腫瘍の特徴としては 1, 若年発症 2, 多重癌（多発癌・重複癌）3, 特徴的な癌種の家系内集積の3つがある。従来は、これらの基準を満たす遺伝リスクが高いがん患者を診療の現場でスクリーニングし、遺伝診療部門で詳細な遺伝リスクの評価を行い、遺伝カウンセリングを経て遺伝学的検査を提供していた。

しかし、コンパニオン診断や腫瘍組織プロファイリング検査の普及や予防・サーベイランスの保険収載による遺伝学的検査の増加に伴い、リスクのある患者すべてに対面での遺伝カウンセリングを行い遺伝学的検査に対する意思決定を行うのは、遺伝診療部門の人的資源や費用を考慮すると難しい¹⁾。そのため、遺伝学的検査を推奨すべき対象をがん診療に関わる医療者がよく理解し適切な情報提供を行い、意思決定に遺伝カウンセリングを必要とする患者や病的バリエーションが検出された患者を遺伝診療部門に紹介する流れが必要となる。

① HBOC 家系員に対する遺伝学的検査

BRCA に既知の病的バリエーションを有する HBOC の家系員では発症・未発症に関わらず、近親度に応じて同じ病的バリエーションを有している高い可能性がある（第1度近親者で50%、第2度で25%）。未発症の段階で遺伝学的検査を行い、病的バリエーションが確認できれば発症予防やサーベイランスを行うことによる死亡率減少が期待できる。一方、病的バリエーションがないことが確認できれば乳癌・卵巣癌の発症リスクは一般女性と同等と推定され不必要な不安の解消に繋がる。そのため、現時点では国内で保険適用はないものの、発症・未発症を問わず HBOC 家系員への遺伝学的検査の提供が推奨される。

② 乳癌・卵巣癌・前立腺癌・膵癌既発症者の HBOC 診断目的の *BRCA* 遺伝学的検査

遺伝学的検査が Sanger 法と MLPA 法で行われ費用が高く長時間を要した時代には詳細な遺伝学的リスク評価を行うべき対象を提示し、遺伝学的検査の対象者を絞り込んでいた。しかし、次世代シーケンサーの登場により費用の低減と検査時間が短縮が各段に進み、2015 年頃には 10%程度病的バリエーションを有する場合は遺伝学的検査を提供すべきであるとの考えが主流となっていた²⁾。NCCN ガイドラインでも 2020 年度版から詳細評価項目が削除され、検査基準（表 1）³⁾のみとなった。そのため、医療者が検査基準をよく理解して *BRCA* 遺伝学的検査を提供していく必要がある。

個々の癌腫の検査基準はそれぞれの疾患別 BQ で詳細に述べられているので、本章では遺伝学的検査を提供する基本的な考え方について解説する。

乳癌では、遺伝学的リスク評価、遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査による害（不安・抑うつ、サーベイランスでの高い偽陽性率や予防治療の合併症など）を考慮して、国民全体に予防医学の指針を示す USPSTF では家族歴に関する簡単な 7 つ質問（表 2）を行い、家族歴のない場合は遺伝リスクの評価や遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査を提供しないことを推奨している⁴⁾。一方、乳癌診療に直接従事する外科医の団体、米国乳癌外科学会では *BRCA* の病的バリエーション保持者を見逃さないために

1 乳癌の病歴を有するすべての女性に遺伝学的検査を提供すべきと推奨している⁵⁾。

2 選択バイアスのない日本人女性の乳癌患者 7,093 人を対象とした遺伝性乳癌関連遺伝子パネル
3 (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *NF1*, *ATM*, *CDH1*, *NBN*, *STK11*) 検査の結果では
4 *BRCA1* 1.45%、*BRCA2* 2.71%と計 4.16%に *BRCA* の病的バリエントを認めている。若年者ほど病的バ
5 リエントの保有率は高い傾向にあるが超高齢者でも 3%以上の病的バリエントの保有者がいて、約 2/3
6 が *BRCA* の病的バリエントであった⁶⁾。

7 乳癌は罹患数が非常に多いため、家族歴・病歴から病的バリエント保持の可能性が 10%程度はある対
8 象に絞り込んで検査を提供するのか、すべての乳癌患者に提供するのかは費用対効果等も考慮した上で
9 決定すべき問題である。すべての乳癌患者の *BRCA1/2* および *PALB2* の遺伝学的検査を行うと同時に、
10 家系員の遺伝学的検査および病的バリエント保持者のサーベイランスやリスク低減手術を提供すると、
11 家族歴や病歴で絞り込むよりも費用対効果に優れるとの報告もある⁷⁾。

12 卵巣癌ではオラパリブの保険適用が初回化学療法後の維持療法であるため、新規に診断された卵巣癌
13 患者の多くがコンパニオン診断の適応となる。また、日本人卵巣癌患者 230 人を対象とした Hirasawa
14 らの報告でも *BRCA1* 8.3%、*BRCA2* 3.5%と計 11.8%に *BRCA* の病的バリエントを認めていることか
15 ら⁸⁾、10%という視点から見ても卵巣癌既発症者では全例で *BRCA* 遺伝学的検査が推奨される。

16 NCCN ガイドラインでは転移性前立腺癌や膀胱癌の発症者に対しても *BRCA* 遺伝学的検査が推奨され
17 ている³⁾。Momozawa らによる日本人前立腺癌患者 7636 人での前立腺癌易罹患性遺伝子パネル検査
18 (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *HOXB13*, *NBN*, *PALB2*) では *BRCA1* 0.2%、*BRCA2* 1.1%
19 計 1.3%と低頻度であり、全遺伝子での病的バリエント保持者が発症が 2 歳ほど若く、乳癌・膀胱癌・肺
20 癌・肝癌の家族歴が多かった以外は *BRCA* に高頻度の病的バリエント有する集団が同定できていない
21 ¹⁰⁾。一方、去勢抵抗性前立腺癌では 221 人中 *BRCA1* が 2 人 (1%)、*BRCA2* が 19 人 (9%) と合
22 わせて 10%で生殖細胞系列の病的バリエントが検出されたとの報告もあり¹¹⁾、転移性前立腺癌や悪性
23 度の高い前立腺癌では *BRCA* 遺伝学的検査の提供を考慮する必要がある。

24 また、日本人膀胱癌 1005 人を対象とした遺伝学的検査では *BRCA1* 0.90%、*BRCA2* 2.49%計 3.39%に
25 認められたが、発症年齢も病的バリエントのない患者とほぼ同等で胃癌・卵巣癌の家族歴が高いことが
26 示されたが、病歴・家族歴を利用した様々な予測モデルで病的バリエント保持者の推定が困難であるこ
27 とが示された¹²⁾。膀胱癌は乳癌・前立腺癌とは違いあまり罹患率の高い疾患ではないことから、病歴や家
28 族歴から対象者を絞ることなく遺伝学的検査の提供を考慮すべきである。

表 1 NCCN ガイドラインの遺伝学的検査の基準

既知の <i>BRCA1/2</i> の病的バリエーションを持つ家系の個人		
乳癌の発症者で		
	45 歳以下の発症	
	50 歳以下の発症で	
		2 つ以上の原発乳癌がある
		1 人以上の近親者に乳癌がある
		1 人以上の近親者に高グレードの前立腺癌がある
		家族歴が不明
	60 歳以下のトリプルネガティブ乳癌	
	年齢を問わず	
		1 人以上の近親者に
		50 歳以下で診断された乳癌がある
		卵巣癌がある
		男性乳癌がある
		本人もしくは近親者に 2 つ以上の原発乳癌がある
		アッシュケナージ系ユダヤ人
卵巣癌を発症		
男性乳癌		
膵癌		
高グレード前立腺癌で		
	近親者に 1 人以上の	
		卵巣癌、膵癌または転移性前立腺癌、50 歳以下の乳癌がいる
	2 人以上の近親者に乳癌または前立腺癌がいる	
	アッシュケナージ系ユダヤ人	
腫瘍プロファイル検査で <i>BRCA1/2</i> の病的バリエーションを認めた場合		
家族歴には関係なく、 <i>BRCA</i> 関連の標的薬 (PARP 阻害) の適応決定のための遺伝学的検査が有用な可能性がある		
他の基準を満たさないが 1 人以上の第 1 度もしくは第 2 度近親者が上記の基準を満たす個人で、未発症の個人にとって検査結果の解釈に限界があることを議論する必要がある		

表 2 USPSTF の家族歴スクリーニングのための 7 つの質問

1. あなたの第一度近親者に乳癌または卵巣癌の発症者がいますか？
2. あなたの血縁者に両側乳癌の発症者がいますか？
3. あなたの家族内に男性乳癌の発症者がいますか？
4. あなたの家族内に乳癌と卵巣癌を発症した女性がいますか？
5. あなたの家族内に 50 歳以前に乳癌を発症した女性がいますか？
6. あなたの血縁者に 2 人以上の乳癌および／または卵巣癌を発症したヒトがいますか？
7. あなたの血縁者に 2 人以上の乳癌および／または大腸癌を発症したヒトがいますか？

③ オラパリブのコンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝学的検査

癌の薬物療法は患者の長短期予後を大きく直接的に左右するため、遺伝学的検査の提供対象について病的バリエーションの検出率（効率）で判断すべきではなく、癌の治療歴やオラパリブの認容性を考慮し、適応があれば患者の治療選択肢を広げるために検査適応を考慮すべきである。2018 年 7 月がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は進行再発乳癌、2019 年 6 月 *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、2020 年 12 月には去勢抵抗性の前立腺癌および治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法でオラパリブが順次保険収載され、コンパニオン診断として *BRCA* 遺伝学的検査も承認されている。これらの保険適用内容を周知して、がん診療に関わる医療者は適切に遺伝学的検査を提供する責務がある。

④ 腫瘍組織プロファイリング検査で、*BRCA1* または/かつ *BRCA2* の生殖細胞系列の病的バリエーション保持が疑われる

BRCA1/2 では他の遺伝性腫瘍の原因遺伝子（TP3, APC, PTEN 等）と比べ体細胞に病的バリエーションが検出された場合、生殖細胞系列に病的バリエーションを有している可能性が高く、*BRCA1*, *BRCA2* ともに 70%以上と報告されている¹³⁾。このため、癌腫と問わずがん遺伝子パネル検査で *BRCA1/2* の変異を検出した場合は、遺伝カウンセリングを経て遺伝学的検査を適切に提供する必要がある。

近年、がん発症者すべてを対象に癌易罹患性遺伝子の生殖細胞系列の多遺伝子パネル検査を行うと、ガイドラインに準拠して患者を選択した場合の倍近くの遺伝性腫瘍が診断されることが米国で報告された¹⁴⁾。国内でも NCCN ガイドラインの遺伝学的リスク評価を行うべき基準で乳癌患者を選択すると *BRCA* の病的バリエーションの約 1/4 は検出できないことが報告された¹⁵⁾。

近い将来、がん発症の段階で治療方針決定のために多遺伝子パネル検査を行う時代が到来する可能性が高いため、病歴や家族歴から想定されない遺伝性腫瘍にも対応可能な診療体制が必要となってくる。（詳細は遺伝 BQ 多遺伝子パネル検査の項を参照）

◎参考文献

- 1) Hoogerbrugge N, Jongmans MC. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. Eur J Hum Gene. 2016 Suppl 1:S19-26.
- 2) George A. UK BRCA mutation testing in patients with ovarian cancer. Brit J Cancer 113: S17-S21, 2015
- 3) NCCN Guideline Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian 2020 ver1.
- 4) US Preventive Services Task Force. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2019; 322(7): 652-665. [PMID: 28881380]
- 5) American Society of Breast Surgeons (ASBrS). Consensus Guideline on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer. ASBrS website. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Genetic-Testing-for-Hereditary-Breast-Cancer.pdf>.
- 6) Momozawa Y et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nature Communication 2018; 9: 4083

- 1 7) Sun L et al. A cost-effectiveness analysis of multigene testing for all patients with breast cancer. JAMA Oncol.
2 5:1718-1730. 2019
- 3 8)Hirasawa A et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected
4 Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget. 2017;8(68):112258-112267.
- 5 9)Panagiotis A. et. al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline.
6 JCO 2020 38 (11) 1222-1245
- 7 10)Momozawa Y, et al.Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12
8 366 Controls JNCI 2020; 112(4): djz124
- 9 11) Abida W et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and
10 somatic alterations that may affect clinical decision making. JCO precision oncology, 2017, PO.17.00029.
11 <https://doi.org/10.1200/PO.17.00029>
- 12 12) Mizukami K at al. Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of carrier status of
13 germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103033>
- 14 13) Meric-Bernstam F et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancer on a prospective somatic
15 genomic profiling protocol. Annals of Oncology 27: 795–800, 2016
- 16 14) Samadder NJ, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for
17 Patients With Hereditary Cancer Syndrome. JAMA Oncol. Published online October 30, 2020;
18 doi:10.1001/jamaoncol.2020.6252
- 19 15) Inagaki-Kawata Y et al. Genetic and clinical landscape of breast cancers with germline BRCA1/2 variants.
20 COMMUNICATIONS BIOLOGY 2020; 3:578

遺伝 BQ3

コンパニオン診断やがん遺伝子パネル検査等によって *BRCA* バリ アントが先行して同定されたクライアントに対する遺伝カウンセリング の対応

◎ステートメント

PARP 阻害薬コンパニオン診断, がん遺伝子パネル検査, がんゲノムプロファイリング等では, *BRCA* バリエーションの同定が遺伝カウンセリングに先行することがあり, クライアントが結果への適応し難いことが危惧される。しかし, 検査後に HBOC と診断された場合の治療方針やサーベイランス, 血縁者とバリエーションを共有している可能性, 意義の明らかなでないバリエーションが見いだされる可能性等の情報が検査実施前から主治医によって適切に提供され, 必要時の遺伝医療専門職へのコンサルテーション等の連携体制が整備されていれば, 初回の遺伝カウンセリングがバリエーション同定後であっても, クライアントにネガティブな心理社会的な影響が持続するという根拠はない。

◎背景

BRCA1, *BRCA2* (以下, *BRCA* 遺伝子) の遺伝学的検査は, 現病歴や家族歴から, 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) が疑われる患者とその家系員に対して, HBOC の診断および発症前診断を目的として, 遺伝カウンセリングののちに実施されるのが従来のタイムラインであった。しかし, 近年では, PARP 阻害薬の適応可否を判断するためのコンパニオン診断や, 家族集積性を示す乳癌の診断目的の遺伝子パネル検査, そして薬剤選択目的のがんゲノムプロファイリングに伴う所見 (germline findings) として, *BRCA* 遺伝子の病的バリエーションが同定される場面が増えている (1-3)。そのため, HBOC と診断されることが, 必ずしも遺伝医療専門職による遺伝カウンセリングを経て実施されてはならず, HBOC に関する理解が不十分なまま HBOC と診断されることがある。このような, 遺伝カウンセリングに先行して *BRCA* バリエーションが同定されるケースは, 今後 PARP 阻害薬の導入により増加している。この増加傾向は, PARP 阻害薬の使用拡大にともなって今後も続くことが想定され (4, 5), 遺伝学的検査が先行するタイムラインでの遺伝カウンセリングの対応を検討する必要がある。

◎解説

① HBOC が疑われ, 治療選択のための確定診断を目的とした遺伝学的検査によって病的バリエーションが明らかになった場合

PARP 阻害薬コンパニオン診断やがんゲノムプロファイリング以前にも, 治療選択を目的とした遺伝学的検査 (Treatment Focused Genetic Testing: TFGT) は実施されてきた。現病歴や家族歴から HBOC が疑われた場合, リスク低減手術を含めた外科的治療選択のための *BRCA* 遺伝学的検査が検討される (6)。従来のこのような TFGT は, 現に HBOC を疑う病歴や家族歴が存在する患者が該当するため, 検査実施前に遺伝子診療部門への紹介と遺伝カウンセリングを経て, 遺伝学的検査が実施されるのが通常

であり、患者は検査が HBOC の診断につながることを理解したうえで受検する。ただし、TFGT の遺伝カウンセリングは、non-TFGT と比較して短期間にそのプロセスを進めなければならず、短期的には心理的負担が増加する可能性はあるものの、長期的にはネガティブな心理的影響は消失する(7)。

② HBOC を疑う病歴の有無によらない TFGT で病的バリエーションが明らかになった場合

表現型に基づいたリスク評価では、HBOC 患者の見逃しが生じることが明らかになっている。卵巣がん患者のおよそ 10%が *BRCA* 遺伝子に病的バリエーションを有していると推定されているにもかかわらず、卵巣がん患者の遺伝医療専門部署への紹介率は低く (10-30%)、がんハイリスク患者への適切な医療が届いていない(4, 8)。乳がん患者においても、PARP 阻害薬を目的としたコンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝学的検査は、HBOC を疑わせる病歴の有無によらず実施される。

このような背景から、遺伝医療の専門家への紹介を経ることなしに、がん治療を担当する主治医によって *BRCA* 遺伝子の TFGT が実施される機会が増えてきた。遺伝医療専門職との適切な協働に基づく主治医主導の遺伝学的検査を実施した、卵巣がん患者対象後ろ向きコホート研究では、従来型の遺伝学的検査提供体制と比較して、遺伝学的検査の受検率が向上し、さらに診断から遺伝学的検査の結果を受領するまでの期間が有意に短縮(9)されることが示されている。一方で、主治医主導の遺伝学的検査プロセスが、従来型のプロセスと比較して心理的負荷等の何らかのネガティブな影響があるかはあきらかでない。今後、前立腺がん、膵臓がん等、乳がん、卵巣がん以外の HBOC 関連がんに対しても PARP 阻害薬の使用が拡大していくことが想定され、関連するがん診療科と遺伝診療部門との連携強化を進める必要がある。

③ がんゲノムプロファイリング検査を契機として病的バリエーションが明らかになった場合

がんゲノム医療においては、薬剤選択を目的に腫瘍細胞のゲノムプロファイリングが実施される。その結果として、病歴・家族歴からは HBOC を疑う根拠に乏しい場合においても、*BRCA* 遺伝子の病的バリエーションが発見されることがある。腫瘍細胞と血液の双方を検体とする paired test では、生殖細胞系列の所見(germline findings)として検出される。腫瘍細胞のみを検体とする tumor-only test では、検出されたバリエーションは生殖細胞系列由来の可能性を疑う Presumed Germline Pathogenic Variant (PGPV) として、生殖細胞系列の追加検査を実施するか否かをエキスパートパネルで検討することとなる。*BRCA* 遺伝子の病的バリエーションが体細胞において検出された場合には、生殖細胞系列由来である可能性が高いことが知られており(10)、生殖細胞系列の確認検査を実施し、サーベイランスに結び付けることが医学的には推奨される。

がんゲノムプロファイリング検査から *BRCA* 病的バリエーションが検出された場合、患者は検査前に HBOC に関する情報を得ることなく、HBOC の遺伝学的診断を受けることになりうる。このような場合、患者は驚きとともに、恐怖や逃避等の様々な反応を示す。これらの反応は時とともに軽減されうるものの(11)、検査後の遺伝カウンセリングでは、まず驚きや混乱の中にあるクライアントへの心理的支援をしながら、結果への適応を促すためのカウンセリングをする必要がある。また、それらの心理的にネガティブな反応の軽減をはかるためには、検査前に、一定の確率で遺伝性疾患の存在が検出される可能性があることについて、十分な理解促すことの重要性が、遺伝カウンセラーを対象としたインタビュー

一調査で示されている(12)。

◎キーワード

#0 BRCA 遺伝子

Genes, BRCA1[MeSH Terms] OR Genes, BRCA2[MeSH Terms] OR BRCA1 Protein[MeSH Terms] OR BRCA2 Protein[MeSH Terms] OR Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome[MeSH Terms] OR BRCA*[tiab] OR HBOC[tiab]

#1 遺伝学的検査

'genetic testing'[MeSH Terms] OR 'genetic testing'[tiab] OR 'genetics testing'[tiab] OR 'genome testing'[tiab] OR 'genomic testing'[tiab] OR 'genomics testing'[tiab] OR 'genetic sequencing'[tiab] OR 'genetics sequencing'[tiab] OR 'genome sequencing'[tiab] OR 'genomic sequencing'[tiab] OR 'genomics sequencing'[tiab] OR 'exome sequencing'[tiab] OR 'exomic sequencing'[tiab] OR 'sequence analysis, dna'[MeSH Terms]

#2 遺伝カウンセリング

"Genetic Counseling"[MeSH Terms] OR "genetic counselling" [Tiab] OR "genetic counseling" [Tiab] OR ("genetic" [Tiab] AND "counseling" [Tiab]) OR "genetic counseling" [Tiab] OR "counselling"[Tiab] OR "counseling"[tiab]

#3 コンパニオン診断

"Olaparib"[Tiab] OR "olaparib" [Supplementary Concept] OR "Lynparza"[tiab] OR "Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors"[MeSH Terms] or "PARP"[tiab]

#4 二次的所見

"Secondary finding*"[tiab] OR "Incidental finding*"[tiab]

#0 and #1 and #2 and (#3 OR #4)

◎参考文献

1. Buchtel KM, Vogel Postula KJ, Weiss S, Williams C, Pineda M, Weissman SM. FDA Approval of PARP Inhibitors and the Impact on Genetic Counseling and Genetic Testing Practices. Journal of genetic counseling. 2018 Feb;27(1):131-9. PubMed PMID: 28780754.
2. Graffeo R, Livraghi L, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Garber JE. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. Breast cancer research and treatment. 2016 Dec;160(3):393-410. PubMed PMID: 27734215.
3. Horiuchi Y, Matsubayashi H, Kiyozumi Y, Nishimura S, Higashigawa S, Kado N, et al. Disclosure of secondary findings in exome sequencing of 2480 Japanese cancer patients. Human genetics. 2020 Jul 24. PubMed PMID: 32710294.

4. Hoskins PJ. Inadequate Rates of BRCA Testing with its Negative Consequences for Women with Epithelial Ovarian Cancer and their Families: an Overview of the Literature. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2018 Aug;30(8):472-83. PubMed PMID: 29735311. Epub 2018/05/08. eng.
5. Knabben L, Imboden S, Mueller MD. Genetic testing in ovarian cancer - clinical impact and current practices. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2019 Oct 2. PubMed PMID: 31577534. Epub 2019/10/03. eng.
6. Vig HS, Wang C. The evolution of personalized cancer genetic counseling in the era of personalized medicine. *Familial cancer*. 2012 Sep;11(3):539-44. PubMed PMID: 22419176. Pubmed Central PMCID: PMC3905734. Epub 2012/03/16. eng.
7. Francken AB, Schouten PC, Bleiker EM, Linn SC, Rutgers EJ. Breast cancer in women at high risk: the role of rapid genetic testing for BRCA1 and -2 mutations and the consequences for treatment strategies. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013 Oct;22(5):561-8. PubMed PMID: 23972475. Epub 2013/08/27. eng.
8. Hoskins PJ, Gotlieb WH. Missed therapeutic and prevention opportunities in women with BRCA-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and BRCA testing: A review of the literature. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017 Nov;67(6):493-506. PubMed PMID: 28881380. Epub 2017/09/08. eng.
9. Piedimonte S, Power J, Foulkes WD, Weber E, Palma L, Schiavi A, et al. BRCA testing in women with high-grade serous ovarian cancer: gynecologic oncologist-initiated testing compared with genetics referral. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020 Aug 5. PubMed PMID: 32759180. Epub 2020/08/08. eng.
10. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019 Aug 1;30(8):1221-31. PubMed PMID: 31050713. Pubmed Central PMCID: 6683854.
11. Hart MR, Biesecker BB, Blout CL, Christensen KD, Amendola LM, Bergstrom KL, et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019 May;21(5):1100-10. PubMed PMID: 30287922. Pubmed Central PMCID: 6450774.
12. Rost C, Dent KM, Botkin J, Rothwell E. Experiences and lessons learned by genetic counselors in returning secondary genetic findings to patients. *Journal of genetic counseling*. 2020 May 26. PubMed PMID: 32453499.

遺伝 BQ4

HBOC 遺伝カウンセリングの役割と施行時期は？

◎ステートメント

HBOC の遺伝カウンセリングでは、正確な遺伝医学教育と情報提供を行い、適切な医学介入により本人および家系員のがん対策が可能な疾患であることを十分に理解してもらうことが重要である。

HBOC における遺伝カウンセリングは、次の場合に強く推奨される。

- 遺伝学的検査前後
- リスク低減手術の前後
- 家系員と情報共有する時

HBOC は長期にわたる医学的管理を要し、遺伝カウンセリングも継続的に行うことが望ましい。

◎背景

◎解説

HBOC におけるカウンセリング

遺伝カウンセリングは、クライアントのニーズに応じて遺伝学的情報を提供し、クライアントが抱える問題や心配について非指示的、共感的理解、受容的態度で対応しながら、正確な情報をわかりやすい言葉で提供し、クライアントが自律的選択を行えるように援助する医療技術である。日本医学会¹⁾では、NSGC(米国遺伝カウンセラー学会)²⁾にならい、遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与についてその医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスであると定義している。このプロセスには、1)疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、2)遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源および研究についての教育、3)インフォームド・チョイス(十分な情報を得た上での自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる、と記載されている。HBOC は積極的な予防行動についてコンセンサスが得られている遺伝性腫瘍の一つであるため、カウンセリングではより医学的教育や医学的管理に重点がおかれることが多い。

疾患と向き合う過程で生じる不安・恐怖・心配などの様々な感情、医療費や生活費の経済的な問題、家庭内での役割や生活の変化、就労に関わる問題や医療従事者との関係などの問題は QOL (quality of life) 維持のために重要であり、これらの心理社会的支援も切り離せないものである。

HBOC に関わるカウンセリングの担当者

本邦において遺伝カウンセリングの実施者を定めた法制度は現時点では存在しない。日本医学会ガイドラインでは、既発症者を対象とした遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解は原則として主治医が行うとしており、遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましいとしている。日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構(JOHBOC)が主催する教育セミナーなどの受講が勧められる。また、必要に応じた専門家への紹介のための連携体制の構築に

は、JOHBOC の認定施設や全国遺伝子医療部門連絡会議の情報が有用である。一方、発症前診断を目的に行われる遺伝学的検査については、事前に適切なカウンセリングが必要である。日本において遺伝カウンセリングの専門家を育成する制度として、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会による、医師を対象にした臨床遺伝専門医制度および非医師を対象とした認定遺伝カウンセラー制度がある。関連のある他の制度として、日本遺伝性腫瘍学会の遺伝性腫瘍コーディネーター・遺伝性腫瘍カウンセラー・遺伝性腫瘍専門医制度や日本看護協会によって認定されている遺伝看護専門看護師がある。遺伝カウンセリングの内容によっては、他の医療従事者の同席が考慮される。

HBOC カウンセリングの施行時期

遺伝学的検査前

BRCA 遺伝学的検査に限らず全ての遺伝学的検査は、医学的、倫理的、心理社会的影響に配慮しながら、検査の目的、内容（想定される被検者の利益・不利益を含む）、精度（特に不可避な診断限界）、被検者のとり得る選択肢、実施にあたっての医療上の危険性などについての正確な情報を、わかりやすく説明し文書による同意を得る必要がある。コンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝学的検査の場合は、癌の治療決定に影響する検査であることから、これらの内容を含むインフォーム・ドコンセントは原則、診療科主治医が行うとされている。しかし、少なからず遺伝カウンセリングの要素を含むことに留意し、十分な知識と配慮をもってなされるべきである。日本乳癌学会³⁾、日本婦人科腫瘍学会⁴⁾がそれぞれ提言を出しているので参照されたい。

遺伝学的検査結果の解釈に難渋する症例やその他の遺伝性腫瘍症候群が否定できない症例に対する遺伝学的検査や、マルチ遺伝子パネル検査を使用する場合（BQ6 参照）、個別のニーズを有するクライアントへの対応などは、専門家による遺伝カウンセリングが必要となる。遺伝性腫瘍のカウンセリングで扱う内容は、家族歴の聴取、リスク評価や鑑別疾患とその情報、遺伝学的検査の適応とパネルの選択、同意取得、結果開示、医学的管理、心理社会的支援が挙げられる。クライアントが疾患の予防法や発症後の治療法に関する情報を十分に理解した後に実施することが重要である。

検査ニーズの増加に対し、十分な遺伝カウンセリングの時間や人員が必ずしも確保できない場合もある。対策として、パンフレットによる説明⁵⁾や最大8名までのグループカウンセリング⁶⁾を試みた報告があり一定の効果をあげている。いずれの方法においても、クライアントのニーズに応じて適宜専門家による個別の遺伝カウンセリングを考慮する必要がある。

遺伝学的検査後

BRCA 遺伝学的検査の結果を開示する際の遺伝カウンセリングは、単に結果を伝えるだけではなく、結果の解釈に関する説明、結果によってもたらされる心理的な影響の評価、結果に応じて提供される医学的マネジメントの選択肢の検討、結果を血縁者に伝えることについての話し合いなど多段階のプロセスとなる。コンパニオン診断やがんゲノム医療が先行したクライアントにおいては、疾患への理解度が不十分な場合があり留意する。遺伝学的検査で病的バリエーションがあった場合の医学的管理については第2章以降を、病的バリエーションがなかった場合はBQ7を、VUSであった場合にはBQ8を参照されたい。

1 リスク低減手術前後の遺伝カウンセリング

2 RRM および RRSO の適応と有用性・留意点については、CQx .x を参照されたい。

3 各々の手術にあたっては各科担当医よりインフォームド・コンセントがなされる場合が多いが、リス
4 ク低減手術の意思決定は、遺伝カウンセリングにおいて第三者的な立場でなされるべきである。医学的
5 な利益・不利益の見地からだけではなく、クライアントが一生涯 HBOC と向き合う中で、どのタイミ
6 ングでどのリスク低減策を講じるか、心理社会面も含めた深い考察が必要である。

7 リスク低減手術後、クライアントは想定とは異なる体調や心理面での変化を感じる場合もある。変化
8 をクライアント自身が受け入れ、残存するリスクに対するサーベイランスの継続やリスク低減手術、家
9 系員への対応、ライフイベントへの対応といった新たな課題に取り組めるように、術後も遺伝カウンセ
10 リングは重要である。

11 家系員への遺伝カウンセリング

12 HBOC に限らず遺伝学的検査を実施して何らかの結果が得られた場合、血縁者が一定の確率で被検
13 者と同じ遺伝型を有していることが明らかとなる。特に結果が病的バリエーションであった場合、クライエ
14 ントと同じ病的バリエーションを有する”アットリスク”とされる家系員が誰であるかを認識し情報を共有す
15 るプロセスは、重要な課題となる。

16 遺伝学的情報を被検者のみならず血縁者とどのように共有すべきかについては、血縁者に対する情報
17 の臨床的有用性のみならず、被検者の希望や理解、伝えようとする意欲、家族関係、血縁者の年齢や性
18 別など、考慮すべき事項が多岐にわたるため、画一的な対応をとることは望ましくない。家系員の中
19 で、また同一人でも時間の経過により、考え方や感じ方には相違があること理解する必要がある。一方
20 で、HBOC に関する遺伝情報を適切な対応のもとで血縁者が共有することは、被検者および血縁者に
21 にとって不利益よりもがん予防における便益のほうが大きいと考えられる。これらのことを考慮しながら、
22 クライアントが納得できるタイミングで家系員へのカウンセリングを行う必要がある。

23 家系員へのカウンセリングにおいてしばしば障壁となるのが、遠方であったり地域に適切なカウンセ
24 リング 施設がないといった地理的な条件である。これは家系員に限らずクライアント全般に言えること
25 だが、カウンセリングの質を確保しつつアクセス性を向上させることは急務であり、電話によるカウ
26 セリング⁷⁾などが試みられている。

27 継続的なカウンセリングの必要性

28 病的バリエーションを有するクライアント、あるいは時には病的バリエーションを有していなくても遺伝学的
29 不安があるクライアントについては、継続的なカウンセリングを行う。

30 短期的には、遺伝学的結果について自身や家族への影響を予想していたとしても、実際にはその予想
31 通りにはいかないこともあり得るため、心理社会的適応を得るプロセスとしてカウンセリングの有用性
32 が期待される。長期的には、ライフイベントに合わせたリスク低減策の選択や、まだ未成年だった次世
33 代が成人するケースが今後増加することが予測される。

34 HBOC は診療科横断的な医学的管理を、時に数十年という長期に渡り必要とする。リスク低減手術を
35 行った後も残存するがんリスクと向き合い、特に RRSO 後においては新たにヘルスケアについての問題
36 37

を抱えることもある。

HBOC に関するエビデンスが集積されるに従い、NCCN : National Cancer Comprehensive Network ガイドライン⁸⁾などの各種ガイドラインも随時更新されるため、推奨されるサーベイランスや予防法について最新情報の提供を継続し、必要な医学的管理を根気よく継続していくための支援を行う必要がある。場合によっては医療者から受診勧奨など、積極的なアプローチも含めた支援が考慮される。当事者団体（巻末参照）によるピアサポートも、社会心理的支援の一端となるだろう。継続的なカウンセリングが受けられるためにも、遺伝カウンセリングの技術料としての保険収載も今後の課題の一つである。

継続的な遺伝医療を提供するにあたり、遺伝性がん支援の体系化は重要な事項である。集学的なケアユニットの導入により、紹介率やリスク低減手術を受ける率が上昇した⁹⁾との報告もある。HBOC は診療科横断的な医学的管理を長期にわたり要する疾患であるとともに、家系員での共有が重要である。遺伝性疾患としての HBOC を診療するにあたり、各診療科でのクライアントの医学的情報を一元的に管理するとともに継続的な診療を支援し、また個人ごとに散在する情報を家系として把握するために、遺伝カウンセリングに代表される遺伝診療が果たす役割は大きい。クライアントからも医療者からもアクセスしやすい HBOC 診療の体制を、各診療科および遺伝専門家が互いに連携して構築することが求められる。

◎キーワード

◎参考文献

1. 日本医学会 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」作成委員会編. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011 年 2 月(<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>)
2. Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, et al. NSGC practice guideline : risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. J Genet Couns. 2013; 22(2): 155-63. [PMID : 23188549]
3. 一般社団法人 日本乳癌学会 将来検討委員会 HBOC 診療ワーキンググループ規約委員会. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群の保険診療に関する手引き (http://jbcs.gr.jp/member/wp-content/uploads/2020/07/1_hboc_re_final.pdf)
4. 日本婦人科腫瘍学会 PARP 阻害薬使用における遺伝学的検査の実施体制等に関する検討委員会. 卵巣癌患者に対してコンパニオン診断として *BRCA1* あるいは *BRCA2* の遺伝学的検査を実施する際の考え方 (<https://jsco.or.jp/opinion/01.html>)
5. Quinn VF, Meiser B, Kirk J et al. Streamlined genetic education is effective in preparing women newly diagnosed with breast cancer for decision making about treatment-focused genetic testing: a randomized controlled noninferiority trial. Genet Med. 2017; 19(4): 448-456 [PMID : 27684037]
6. Benusiglio PR, Di Maria M, Dorling L, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: successful systematic implementation of a group approach to genetic counselling. Fam Cancer. 2017; 16(1): 51-56 [PMID : 27624814]

- 1 7. Kinney AY, Steffen LE, Brumbach BH et al. Randomized Noninferiority Trial of Telephone Delivery of
2 BRCA1/2 Genetic Counseling Compared With In-Person Counseling: 1-Year Follow-Up. J Clin Oncol.
3 2016; 34(24): 2914-24 [PMID : 27325848]
- 4 8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
5 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, ver2. 2021.
- 6 9. Lobo M, López-Tarruella S, Luque S et al. Evaluation of Breast Cancer Patients with Genetic Risk in a
7 University Hospital: Before and After the Implementation of a Heredofamilial Cancer Unit. Genet
8 Couns. 2018; 27(4): 854-862 [PMID : 29247312]

9

遺伝 BQ5

HBOC 遺伝カウンセリングで提供すべき情報

◎ステートメント

HBOC に関わる遺伝カウンセリングでは、*BRCA* 遺伝学的検査の内容とその後のサーベイランスやリスク低減手術等を含めた医学的管理の重要性を十分に理解し納得した上でクライアントが自律的に意志決定するために必要な支援となることが推奨される。

HBOC の遺伝カウンセリングで情報提供される代表的な事項として

- ・ HBOC と関連するがんについて (*BRCA1/2* 遺伝子関連がんとリスク評価)
- ・ 遺伝学的検査の目的と内容 (検査方法、得られる検査結果、検査の限界など)
- ・ 遺伝学的検査結果に応じたクライアントと血縁者それぞれに想定されるリスクや対応策が挙げられる。

遺伝学的検査を実施しない場合の対応や、*BRCA1/2* 以外の乳癌・卵巣癌易罹罹患性に関連する遺伝子についての情報提供が必要な場合もある。遺伝学的検査の結果から様々な心理的反応があることにも配慮し、クライアントの心情に寄り添い安心できる場の提供となる心理社会的支援も重要である。

◎背景

HBOC に関わる遺伝カウンセリングでは、来談に至るまでの経緯が複数ある。例えば、既往歴、家族歴等からがんのリスク評価を行う従来からのアプローチに加えて、PARP 阻害薬の適応を判断するための *BRCA1/2* 検査や相同組換え修復欠損(HRD)検査のほか、がんゲノムプロファイリング検査結果から生殖細胞系列由来が推定ないしは確定されるケース、さらにはユニバーサル *BRCA* 検査も含めた結果から HBOC が疑われる場合など、多様な経路がある。HBOC の遺伝カウンセリングでは、これらの異なる経緯に対応し、かつ、クライアントおよび血縁者の知識や理解の各段階に応じた情報が、必要に応じて適切な職種の専門家を交えながら提供される必要がある 1)。

◎解説

HBOC 遺伝カウンセリングでは以下の事項等に関する情報提供を行う。クライアントからの質問例 2)を想定しておくことも有用である。

提供されるべき情報

既発症クライアント・未発症クライアントに共通して提供すべき情報の例	
<i>BRCA</i> 遺伝学的検査を受けることの利点	
<i>BRCA</i> 遺伝学的検査の手法と限界 (<i>BRCA</i> 遺伝学的検査の概要)	
<i>BRCA</i> 遺伝学的検査で得られる結果について	
<i>BRCA</i> 遺伝学的検査の結果は家系員に影響が及ぶのか	
<i>BRCA</i> 遺伝学的検査を実施しなかった場合の対応	BQ9

BRCA 遺伝学的検査の心理社会的影響、検査結果からクライアントによっては心理的負担を生じる可能性	
既往歴や家族歴がある場合、乳癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌などのリスクは高まるのか（遺伝学的検査を受ける前の遺伝学的リスク評価）	
BRCA 遺伝子は疾患とどのように関連するのか	CQ（乳腺、卵巣癌の項）
家系員の中で誰が最初に BRCA 遺伝学的検査を受けるべきなのか	CQ（乳腺、卵巣癌の項）
遺伝性乳癌・卵巣癌と関連する遺伝子には BRCA 遺伝子以外にどのようなものがあるのか	
既発症クライアントに提供すべき情報の例	
乳癌や卵巣癌をすでに発症している場合、BRCA 遺伝子や関連遺伝子に病的バリエーションを有していると治療計画に影響するのか	
乳癌や卵巣癌をすでに発症している場合、対側の乳癌や対側の卵巣癌に罹患する可能性はどれくらいなのか	
乳癌罹患後に卵巣癌に罹患する可能性は高いのか	
卵巣癌罹患後に乳癌に罹患する可能性は高いのか	
BRCA 遺伝子に病的バリエーションを保持する場合、膵癌や男性乳癌の可能性はどの程度なのか	
コンパニオン診断の結果が、遺伝性腫瘍の可能性とどう関係するのか	
がんゲノムプロファイリング検査で BRCA 遺伝子や関連遺伝子に病的バリエーションの検出が遺伝性腫瘍の可能性とどのように関係するのか	
未発症クライアントに提供すべき情報の例	
BRCA 遺伝子や遺伝性腫瘍関連遺伝子に病的バリエーション有していることを知ることによって罹患リスクは下げられるのか	
BRCA 遺伝学的検査は何歳から受けたら良いのか	

- 1
- 2 *BRCA* 遺伝学的検査前に提供される一般的な知識としては、*BRCA* バリエーションの遺伝形式、乳癌と卵
- 3 巣癌あるいは *BRCA1* と *BRCA2* で異なる浸透率のほか乳癌・卵巣癌以外の表現型として前立腺癌、膵
- 4 癌、男性乳癌のリスクなど多様な表現型に関する情報が挙げられる。*BRCA* 遺伝学的検査の結果は検査
- 5 会社によって表記が異なるものの、大別して3種類の結果すなわち、陽性(Pathogenic, Likely pathogenic,
- 6 Deleterious/Suspected deleterious など)、陰性または変化を認めず(Likely benign, Benign, Favor
- 7 polymorphism, No mutation detected など)、意義不明のバリエーション Variants of Unknown Significance
- 8 (VUS) のいずれかであることは事前の説明が必要である。陽性の結果が検出された場合の医学的管理
- 9 には、きめ細かな診察と検査をより厳重に実施するサーベイランスやリスク低減薬剤の使用、リスク低
- 10 減手術に関する議論、血縁者の遺伝性腫瘍の可能性についての助言などが含まれる。遺伝学的検査の結
- 11 果が陰性の場合の対応は BQ7 に、VUS であった場合の対応については BQ8 を参照されたい。*BRCA*
- 12 遺伝学的検査前の遺伝カウンセリングでクライアントの質問に対して的確な情報提供を行い遺伝学的
- 13 検査に至ることは、個人及び家系内のリスクに関する不確実性を解決し、将来の健康管理の意志決定を
- 14 導くための情報を得る機会となる 3)。
- 15
- 16 ・遺伝情報を取り扱うにあたっての留意点

1 遺伝情報を知ることによって社会的不利益を受けることを心配するクライアントに対しては、心配や
2 不安と一緒に整理し、ともに解決策を見出していくための遺伝カウンセリングであることを明確に伝え
3 必要がある。個人の遺伝学的特徴に基づく不適切な取り扱いについて本邦では直接禁止する法的規制
4 はなく、雇用関連分野でも遺伝情報に基づく雇用上の不利な取り扱いを禁止する法令はない(2020 年 10
5 月現在)ものの、労働安全衛生法の改正(2015 年)では、「事業者は、労働者の健康情報を取得する場合、
6 あらかじめ本人に利用目的を明示し、本人の同意を得なければならない」とされている。改正個人情報
7 保護法では事業者による労働者の遺伝情報の取得は規制の対象になっている。これらの事項も遺伝カウ
8 ンセリングで提供される情報となる。一般社団法人生命保険協会の指針では、生命保険の加入や支払い
9 の審査で遺伝子検査結果などの遺伝情報の収集や利用はしない方針とされている。今後、利用者が安心
10 できる明文化が望まれる。

11 12 ・提供される *BRCA* 遺伝学的検査について

13 *BRCA* 遺伝学的検査は主として以下の 3 種類に分類される。(1) PARP 阻害薬の治療適応を判断する
14 ためのコンパニオン診断目的あるいは乳癌卵巣癌の既発症者で HBOC の診断目的に実施される
15 *BRCA1/2*検査、(2)未発症の血縁者を対象に病的バリエーション保持の診断を目的に実施される遺伝学的検
16 査、(3)腫瘍のみを用いるがんゲノムプロファイリング検査で *BRCA* バリエーション陽性が検出された場合
17 に生殖細胞系列での確認検査を目的に実施される遺伝学的検査。(1)は保険診療として実施され、(2)は
18 保険外診療として実施される。(3)は保険診療または保険外診療で実施される。*BRCA* 以外の関連遺伝
19 子の検討が必要な場合は、数十から数百の遺伝子を調べる生殖細胞系列のマルチ遺伝子パネル検査が考
20 慮される。マルチ遺伝子パネル検査の推奨については BQ6 を参照されたい。*BRCA1/2*の病的バリエ
21 ーション保持者での乳癌、卵巣癌の発症は 20 才以下では稀であること 4)や自分の意志での受検が前提である
22 ことから、*BRCA* 遺伝学的検査の実施は一般的に成人年齢以降で考慮される。

23 24 ・*BRCA* 以外の関連遺伝子に関する情報について

25 乳癌や卵巣癌の遺伝に関わる関連遺伝子には、*BRCA1*、*BRCA2* 以外に *ATM*、*CHEK2*、*PALB2*、
26 *BRIP1*、*RAD51C*、*RAD51D* などの DNA 二重鎖切断修復機序の関連遺伝子の関与も言われている 5)。
27 例えば、*ATM*、*CHEK2* に病的バリエーションがある場合の乳癌の生涯リスクはそれぞれ 17~52%、25~
28 39%である 6)。NCCN Guidelines® Version 1. 2021 では *RAD51D*、*PALB2*や *BRIP1*に病的バリエ
29 ーションがある場合のリスク管理に関する言及が改訂され、リスク低減乳房切除の議論や、*PALB2* では卵巣癌
30 の潜在的リスク、*BRIP1*では乳癌の潜在的リスクが増加することが加えられている 7)。これらの関連遺
31 伝子に関する遺伝形式や潜在するリスクに関する最新情報も検査前の遺伝カウンセリングでは必要に
32 応じて提供される情報となる。情報は随時更新されていることに留意が必要である。これらの関連情報
33 の提供は、がんゲノムプロファイリング検査で関連遺伝子の生殖細胞系列由来が疑われる場合や、検査
34 実施後に *BRCA1/2*の病的バリエーションが陰性である場合についても該当する。

35 36 ・心理社会的支援について

37 生殖細胞系列所見の血縁者への伝達は、まずクライアント本人から血縁者へ行われることを原則とす

るが、クライアントの病状によっては医療者から伝達することも必要となる。家族（代理人）に連絡するのは、診療科担当医か、遺伝カウンセリングを担当する部門かは、医療者と患者や家族（代理人）との関係や、患者の病状の説明の必要性などを考慮し症例ごとに判断することが求められる。そのため、解析結果を伝えて良い家族（代理人）の連絡先を同意書に記載してもらうことができるような様式を用意しておくことが望ましい 8)。未発症女性を対象に *BRCA* 遺伝学的検査後の心理学的反応を調査した研究によると、病的バリエーション保持者への告知では心理学的苦悩に明らかな影響はないとされるが、結果開示後 1～5 年の長期の追跡では、不安と抑うつは増加し、長期にわたる苦悩は、検査時点における癌特有の苦悩、幼い子供がいること、乳癌か卵巣癌で親族を失ったことなどに関連しているとの報告もある 9)。曖昧な結果の場合は心理的苦悩の原因となりうるとの報告 10) もあり、各検査結果に応じて、遺伝カウンセリングで留意すべき支援内容は異なってくる。検査結果を聞いたときに想定される自分自身に起こる気持ちの変化やそれに対する具体的な対応方法などを検査前の遺伝カウンセリングで被験者に考えてもらう予期的ガイダンスや話し合いを取り入れながらの情報提供も有効な方法として考慮される 8)。

具体的な医学的管理としてリスク低減手術が考慮される場合は、医学的なメリットの理解とともに、クライアントによっては女性特有臓器を失うことによる心理的喪失感を強く感じる可能性があることやリスク低減手術後の必要なヘルスケアも念頭に十分な心理・社会的支援を行う必要がある。当事者会での情報交換などもクライアントにとっては意思決定や生活の質の維持に有用である。HBOC 診療の保険制度での枠組みについては、同じ遺伝子検査でも検査の目的によって保険外診療での対応が余儀なくされている現状があり(2020 年 10 月現在)、早急な改善が強く求められる。とりわけ未発症者では時宜を逸しない適切なタイミングでの遺伝カウンセリングの障壁ともなっており、予防可能な疾患を見逃す事態にもなることから早急な改善が求められる。

◎キーワード

BRCA, HBOC, Genetic Counseling, Genetic Testing, Genetic Test

◎参考にした二次資料・参考文献

- 1) US Preventive Services Task Force: Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA*-Related Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019; 322 (7): 652-665.
- 2) Hereditary Breast and Ovarian Cancer Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. (https://www.cdc.gov/genomics/disease/breast_ovarian_cancer/counseling.htm)/Accessed in August 2020.
- 3) 遺伝性婦人科癌 リスク・予防・マネジメント 監訳 青木大輔, 2011 年, 東京: 原文 Chapter 19 by Peterson S.K. in Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management edited by Lu K.H., 2008.
- 4) Kuchenbaecker KB., *et al.* Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416.
- 5) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療の手引き 2017 年版

- 1 6) BRCA1-and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews® [Internet].
2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/> Accessed in August 2020.
- 3 7) NCCN Guidelines® Version 1.2021 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and
4 Pancreatic. NCCN. Org/ Accessed in November 2020.
- 5 8) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ゲノム創薬基盤研究事業「ゲノム情報研究の医療への実応用
6 を促進する研究」A-②: ゲノム情報患者還元課題医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備
7 に関する研究 報告書 令和2年3月
- 8 9) van Oostrom I., *et al.*, Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic
9 surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (20): 3867-3874.
- 10 10) Mella S., *et al.*, Emotional impact on the results of BRCA1 and BRCA2 genetic test: an observational
11 retrospective study. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017 15:16.

12

遺伝 BQ6

HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群が疑われるクライアントに対するマルチ遺伝子パネル検査(Multi-Gene Panel testing: MGP)は推奨されるか？

◎ステートメント

既往歴・家族歴などから HBOC の遺伝学的検査が推奨されるケースでは、*BRCA* 単独の遺伝学的検査に比べてマルチ遺伝子パネル検査 (Multi-Gene Panel testing: MGP) を行うことにより遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子の病的バリエーション検出率が上がることは確実である。これにより新たな疾患リスクへの対策を行う事が出来る場合があり、将来的にはわが国においても標準的な検査方法となることが予想される。しかし、検索する遺伝子にはリスクや医学的管理エビデンスが不十分な遺伝子が含まれること、検査費用、VUS 検出率の多さ等に配慮し、適切な施行時期を含め十分な遺伝学的アセスメントを経て施行することが推奨される。また、多様な症候群を呈する遺伝子に対応が可能な各診療部門および遺伝部門と緊密に連携を行う体制での施行が望まれる。

◎背景

米国 Myriad 社の *BRCA1/2* 特許に関する裁判は、2013 年に米国最高裁により、“自然界から単離された DNA は特許適格外である”、と判決され、Myriad 社の敗訴となった。その後複数の検査会社が *BRCA1/2* を含む MGP の提供を開始した。更に、次世代シーケンサー (Next Generation Sequence: NGS) の遺伝子解析技術の進歩により、遺伝学的検査は低価格高効率化が可能となったため、単一遺伝子一つずつ調べる時代から多くの候補遺伝子を包括的に調べる MGP を行うことが主流となった。本邦においても近年 *BRCA* 以外の遺伝子を含む遺伝性乳癌・卵巣癌・前立腺癌・膵癌に関する疫学データが報告され、複数の検査会社により MGP の提供が開始しており、将来的にはわが国においても標準的な検査方法となることが予想される。MGP を行う有用性と注意点、及び保険収載の状況について整理し、現在～近未来の本邦における MGP の利活用について検討した。

解 説

1. MGP は検索遺伝子の病的バリエーションの検出率を向上させる

選択バイアスの無い乳癌患者 7000 人以上を対象とした大規模コホートに対し、*BRCA1/2* を含む乳癌リスクが低～高リスクの MGP を行った報告が日本、米国、中国からそれぞれ報告されている[1][2][3]。それぞれ検索している遺伝子数は 11, 25, 46 と異なるが、*BRCA* 病的バリエーション検出率は 4.16, 4.64, 5.34% であり、*BRCA* 以外の遺伝子を含む全遺伝子の病的バリエーション検出率は 5.7, 9.3, 9.2% であった。*BRCA1/2* 単独の遺伝学的検査と比較すると検出率が 1.4-2 倍向上している。また、選択バイアスの無い卵巣癌患者を対象とした報告は日本[4]、欧米 [5] と中国 [6] から 3 報ある。それぞれ 230 人、367 人、62 人に対し *BRCA1/2* を含む 11, 30, 21 遺伝子の MGP を行った結果では、*BRCA* 病的バリエーション検出

率は11.8%, 18%, 22.6%であり、全遺伝子の病的バリエーション検出率は17.8%, 25.6%, 30.6%であった。*BRCA1/2*単独の遺伝子検査に比較すると1.4~1.5倍検出率が向上していた。既往歴や家族歴などからHBOCを疑う5131人を対象に34遺伝子のMGPを行った結果、検出された病的バリエーションのうち*BRCA1/2*が占める割合は51.4%、次いで高い検出率の遺伝子は*CHEK2*(7.6%), *ATM*(7.0%), *PALB2*(5.9%)であった[7]。様々な背景のコホートを含み乳癌・卵巣癌に対する48のMGPの報告のメタアナリシスの結果によると、検出された病的バリエーションのうち*BRCA1/2*が占める割合は、乳癌で36%、卵巣癌で62%であった。*BRCA1/2*以外の遺伝子は、乳癌では*CHEK2*(14%), *ATM*(8%), *PALB2*(8%)が多く、卵巣癌では*FANCM*(6%), *BRIP1*(5%), *ATM/CHEK2/RAD51C/RAD51D*(各3%)が多かった[8]。

選択バイアスの無い前立腺癌7636人に対し*BRCA1/2*を含む8遺伝子のMGPを行った本邦の報告では、*BRCA1/2*病的バリエーション検出率は1.3%であり、全遺伝子の病的バリエーション検出率は2.9%であった。*BRCA1/2*単独の遺伝学的検査に比較すると2.2倍検出率が向上しており、検出率が高い遺伝子は、*BRCA2*(1.1%), *HOXB13*(0.8%), *ATM*(0.5%)であった[9]。さらに選択バイアスの無い膀胱癌1005人に対し*BRCA1/2*を含む27遺伝子のMGPを行った本邦の報告では、*BRCA1/2*病的バリエーション検出率は3.39%であり、全遺伝子の病的バリエーション検出率は6.67%であった。*BRCA1/2*単独の遺伝学的検査に比較すると約2.0倍検出率が向上しており、検出率が高い遺伝子は、*BRCA2*(2.49%), *ATM*(1.69%), *BRCA1*(0.9%)であった[10]

以上の結果は検索している遺伝子が報告により異なるが、MGPを行うことにより、病的バリエーションの検出率が向上することは確実であると考えられる。しかし、アジア人の乳癌卵巣癌罹患者の病的バリエーションの検出割合は欧米人と比較して、*BRCA2*が高く、*CHEK2*が少ないことや、検索する低リスク遺伝子の数を増やしても全遺伝子の病的バリエーション検出率はそれ程向上しないことに注意する必要がある[11]。

2. MGPと*BRCA1/2*遺伝学的検査の費用対効果の報告

NCCNガイドラインの家族歴の項目でMGPの検査基準を満たす40歳、50歳の未発症女性を対象に、*BRCA1/2*単独の遺伝学的検査と、7遺伝子(*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *PALB2*)のMGPを行った場合について、費用対効果を算定した米国の報告がある。病的変異が見つかった場合に、リスク低減乳房切除または乳房MRIサーベイランスによる医学的管理を行うと想定した場合の増分費用効果比(ICER)は、40歳で23,734\$/寿命年数(Life-Year Gained: LYG)、48,328\$/質調整生存年(Quality Adjusted Life-Year: QARY)であり、50歳で42,067\$/LYG、69,920\$/QARYと算定され、世界保健機関(World Health Organization: WHO)のガイドラインの基準によるとMGPの費用効果があると考えられる、と報告している[12]。しかし、本邦とは検査費用等の保険収載の状況が異なる報告であることに留意する必要がある。

3. *BRCA1/2*以外の病的バリエーションに対するリスク、医学的管理および治療方針

MGPに含まれる遺伝子は多様であり、乳癌卵巣癌リスクが低い遺伝子も含まれる。HBOC高リスク群2,000例と健常コントロール群1,997例を比較した報告[13]では、*BRCA*以外の遺伝子の病的バリエーション

アント検出率はコントロール群 1.6%に対して高リスク群 4.0%と高リスク群で有意に高率に認められた。しかし、遺伝子別にみると有意に高率だった遺伝子は *PALB2* (26 例 vs. 4 例, $p < 0.001$) および *TP53* (5 例 vs. 0 例, $p < 0.03$) のみで、両群間の検出率に差がない遺伝子も多く、乳癌卵巣癌の発症リスクに強く影響しない遺伝子が含まれていることが指摘されている。

また、リスクの程度、サーベイランス方法、予防医療など医学的管理が不明な遺伝子が含まれている場合もある。NCCN ガイドライン [14]では、乳癌・卵巣癌・膵臓癌に関連する 21 の遺伝子のリスク、医学的管理が掲載されている。医学的管理のエビデンスが不明な遺伝子に対しては、病歴や家族歴に応じて個々に評価し、ハイリスクとして対応するか否かを検討することが推奨されている(→参照:BQ7)。

*BRCA1/2*病的バリエーション保持者に対し放射線療法は相対的禁忌とされているが、MGPにより *BRCA* 以外の放射線感受性に関連する既知の稀な症候群の遺伝子が調べられることがある。常染色体優性遺伝形式を取り、放射線原性 2 次発癌のリスクがある遺伝子として、*RBI*, *NF1*, *TP53*, *PTCH1* と一部の *ATM* が報告されており、放射線を含む治療とサーベイランスの選択や指標に用いられる可能性がある [15]。

*BRCA1/2*は相同組換え修復 (Homologous recombination: HR) 経路に属する遺伝子であり、機能消失により相同組換え修復欠損 (HR deficiency: HRD)となった腫瘍組織は PARP 阻害薬が有効である [16,17]。遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子の多くは HR 経路に属するものが多く、*BRCA* 以外のこれらの遺伝子が原因の腫瘍も HRD を呈することが予想され、PARP 阻害薬の有効性が検証されている [18]。米国では既に HRD をコンパニオン診断として進行卵巣癌に対し Niraparib が承認されている。2020 年 12 月現在本邦では、PARP 阻害薬のコンパニオン診断には *BRCA 1/2* 検査のみが用いられているが、*BRCA* 以外の相同組換え修復関連遺伝子を検索することは PARP 阻害薬の治療効果予測となる可能性がある。

4. VUS

MGPにより単一の遺伝子検査よりも VUS 検出率が増加する。遺伝性乳癌に対する 23 の MGP 検査をまとめた Review の報告によると全 VUS 検出率は 0.6-88%であり、VUS 率は病原性が不確実なバリエーション保持に対する費用負担・不安に思う負担が生じうることが問題として述べられている [19]。検索する遺伝子数が増加すると VUS 率も増加する [11]。HBOC の大規模コホートに対し ACMG のバリエーション分類ガイドラインを病原性判定に使用したマルチ遺伝子パネル MGP の報告では、25 遺伝子パネルにより、28.7-34.8%の VUS 検出率と報告されている [20, 21]。また、乳癌を対象とした MGP の 4 つの研究のプール解析の結果では、VUS 率が最も高い遺伝子は *ATM* (6.15%) であった。*BRCA1/2*以外の遺伝子では病的バリエーション保持率よりも VUS 率の方が総じて高い結果であった [22]。臨床では MGP により VUS の結果に遭遇する機会が明らかに増えるため、各診療科と遺伝診療部門が連携をとり、適切な対応ができるようにしておくことが望まれる (→参照 BQ : VUS への対応)

5. MGP が保険未収載であるために生じる課題

米国では単一の遺伝学的検査より MGP を行う方が主流である [23]。しかし、本邦では保険未収載のためクライアントに高額な費用負担が生じる。また検査工程時間が単一の遺伝子の検査よりも長く、

PARP 阻害薬のコンパニオン診断として承認をされていないため、薬剤選択や術式選択が必要な場合や、特定の遺伝性腫瘍症候群の表現型がはっきりしている場合には、単一の遺伝子の検査を優先して行い、陰性だった場合に改めて MGP の施行を検討した方が適切な症例もある（→参照 BQ7）

以上より、MGP は適切な対象や施行時期を個々に検討し、多様な症候群を呈する遺伝子に対応可能な体制下での施行が望まれる。がん診療とがん予防の面で、MGP の保険収載は喫禁の課題である。

検索キーワード

PubMed で multi-gene, multiple-gene, pan-cancer-panel, neoplastic syndromes, hereditary, genetics"等のキーワードで検索を行った。さらにハンドサーチで重要な文献を追加した。

参考文献

1. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018;9:4083.
2. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017;123:1721–30.
3. Sun J, Meng H, Yao L, Lv M, Bai J, Zhang J, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients. Clin Cancer Res. 2017;23:6113–9. Akira Hirasawa, Issei Imoto, Takuya Naruto, Tomoko Akahane, Wataru Yamagami et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget, 2017; 8: 112258-112267
4. Pennington KP, Tom Walsh, Maria I. Harrell, Ming K. Lee, Christopher C. Pennil et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas Clin Cancer Res. 20, 764–75 (2013). PMID: 24240112
5. Wenhui Li, Di Shao, Lei Li, Ming Wu, Shuiqing Ma et al. Germline and somatic mutations of multigene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: a prospective cohort study Journal of Ovarian Research (2019) 12:80 <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0560-y>
6. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. Eur J Hum Genet. 2014; 22(11): 1305-13. [PMID : 24549055]
7. Suszynska, M., Klonowska, K., Jasinska, A. J., & Kozlowski, P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes—Providing evidence of cancer predisposition genes. Gynecologic oncology. 2019;153(2), 452-462.
8. Yukihide Momozawa, Yusuke Iwasaki, Makoto Hirata, Xiaoxi Liu, Yoichiro Kamatani et al. Germline pathogenic variants in 7,636 Japanese patients with prostate cancer and 12,366 controls. J Natl Cancer Inst. 2020 Apr; 112(4): 369–376.

10. Keihiro Mizukamia, Yusuke Iwasakia, Eiryo Kawakamib,c, Makoto Hiratad,e, Yoichiro Kamatanif et al. Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes. *EBioMedicine*. 2020 Oct;60:103033. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103033. Epub 2020 Sep 24.
11. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01148-2>
12. Li Y, Arellano AR, Bare LA, Bender RA, Strom CM, Devlin JJ. A Multigene Test Could Cost-Effectively Help Extend Life Expectancy for Women at Risk of Hereditary Breast Cancer. *Value Health*. 2017 Apr;20(4):547-555.
13. Thompson ER, Rowley SM, Li N, et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer : Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol*. 2016; 43(13): 1455-9v [PMID : 26786923]
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2020
15. Bergom, C., West, C. M., Higginson, D. S., Abazeed, M. E., Arun, B. et al. The implications of genetic testing on radiation therapy decisions: A guide for radiation oncologists. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2019;105(4), 698-712.
16. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523–33
17. Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B. G., Oaknin, A. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018; 379(26), 2495-2505.
18. Oza, A. M., Matulonis, U. A., Malander, S., Hudgens, S., Sehouli, J. et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2018; 19(8), 1117-1125.
19. Catana A, Apostu AP, Antemie R-G. Multi gene panel testing for hereditary breast cancer – is it ready to be used? *Med Pharm Rep*. 2019;92:220–5.
20. Rosenthal ET, Bernhisel R, Brown K, et al: Clinical testing with a panel of 25 genes associated with increased cancer risk results in a significant increase in clinically significant findings across a broad range of cancer histories. *Cancer Genet* 218-219:58-68, 2017
21. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apessos A, et al: Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer* 19:535, 2019
22. van Marcke, C., Collard, A., Vikkula, M., & Duhoux, F. P. Prevalence of pathogenic variants and variants of unknown significance in patients at high risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of gene-panel data. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2018; 132, 138-144.
23. Kurian, A. W., Ward, K. C., Hamilton, A. S., Deapen, D. M., Abrahamse, P. et al. Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. *JAMA oncology*, 2018; 4(8), 1066-1072.

遺伝 BQ7

遺伝学的検査の結果、病的バリエーションが同定されなかった場合の対応は？

◎ステートメント

① *BRCA1/2* 単独の遺伝学的検査の結果、病的バリエーションが同定されなかった場合、実施した検査技術範囲内で *BRCA1/2* の関与を否定できる。状況に合わせ遺伝学的リスク再評価を行い、マルチ遺伝子パネル検査 (Multi Gene Panel testing: MGP) を含む他の遺伝子に対する追加検査を提案できる場合、適切に情報提供を行うことが推奨される (BQ6 参照)。

② *BRCA1/2* を含む MGP の結果、病的バリエーションがなかった場合、実施した検査技術範囲内で調べた遺伝子の関与を否定できる。遺伝学的リスク再評価に応じて、個別に一般的な癌発症に関するリスク因子や対策について話し合うことが推奨される。

③ 既知の病的バリエーションに対する *BRCA1/2* 遺伝学的検査 (シングルサイト検査) の結果、病的バリエーションがなかった場合、調べた特定の検査部位には病的バリエーションがないと診断できる。個別に一般的な癌発症に関するリスク因子や対策について話し合うことが推奨される。

④ *BRCA1/2* 病的バリエーションが同定されない場合でも、遺伝学的リスク再評価に基づきフォローアップが必要な人に対しては、遺伝医療部門等と連携して対応することが望ましい。

◎背景

BRCA1/2 に病的バリエーションがない場合、検査結果報告書には陰性 (Negative や Benign 等) と記載され、表記方法は検査会社ごとに異なる。*BRCA1/2* に病的バリエーションがない要因としては、真に HBOC ではない場合の他、検査技術的な限界、*BRCA1/2* 以外の遺伝子の関与があげられる。

本邦ではこれまで *BRCA1/2* のスプライス部位のイントロン側を数塩基含む全エクソンをシーケンスする検査法と、コピー数異常 (Copy Number Variants: CNV) による大規模再構成を検出する検査法を併せて行うことが標準的であり、現在保険診療の *BRCA1/2* はこの標準的検査法で行われている。実施された検査で病的バリエーションがない場合、離れたイントロン部位等シーケンス範囲外に病的バリエーションが存在する可能性もある。特に過去に行われた検査や研究用検査の場合、現在の標準的検査法ではない方法で検査されていることもあり、そのような患者や血縁者がいた場合には実施された検査法と結果を確認し、追加検査の検討を行う場合もある。

欧米諸国では、遺伝学的検査以外に臨床情報から個別に乳癌発症リスクを評価する方法 (リスクモデル) があり、生涯乳癌発症リスク $\geq 20\%$ をハイリスクとし、乳房 MRI サーベイランスが推奨されている¹⁾。さらに、遺伝性の乳癌/卵巣癌/前立腺癌/膵臓癌等に関与する複数の遺伝子のリスクとそれに基づく医学的管理が提案されており、遺伝性腫瘍症候群の遺伝子を包括的に調べる MGP が主流となり、*BRCA1/2*

に病的バリエーションがない場合でも、リスクのある人への対策が講じられている²⁾。

一方本邦でも、一部の遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子に関するリスクと推奨される医学的管理を記述した複数の診療ガイドラインが存在する。しかし、MGPを含む多くの遺伝学的検査や医学的管理、リスクのある血縁者への対策は保険未収載であり、一部の医療機関で自由診療として対策が講じられるに留まっている。

◎解説

①BRCA1/2単独の遺伝学的検査の結果病的バリエーションがなかった場合

実施した検査技術範囲内（標準的にはフルシーケンス+CNV解析）でBRCA1/2の関与を否定できるが、遺伝性腫瘍症候群を全て否定出来るものではない。

乳癌患者が手術までの限られた期間内で、術式選択目的にBRCA1/2を単独で検査し病的バリエーションが同定されなかった場合、TP53等放射線感受性のある遺伝子を調べていないことから、検査目的である術式の再検討が必要となり、追加で当該遺伝学的検査を提案する場合もある。BRCA1/2に病的バリエーションがなかった人へMGPを実施することで、他の遺伝性腫瘍症候群も含め網羅的に診断できる場合もある³⁾⁻⁵⁾。米国のコホート研究ではBRCA1/2に病的バリエーションがない卵巣癌患者466例、乳癌患者353例、乳癌と卵巣癌両方既往歴のある92例の合計911例を対象に、BRCA1/2以外の19遺伝子を含むMGPを実施したところ、卵巣癌患者30例（6.44%）、乳癌患者26例（7.37%）、乳癌かつ卵巣癌患者11例（11.96%）の合計67例（7.4%）に病的バリエーションが検出された。466例の卵巣癌患者の解析では、検出の多い順にBRIP1（8例；1.71%）、MSH6（6例；1.28%）、ATM（4例；0.86%）、RAD51C（3例；0.64%）、CHEK2、MLH1、PTENが各2例ずつ、NBN、PALB2、RAD50、MRE11Aが各1例であった。同様に、353例の乳癌患者の解析では、検出の多い順にCHEK2（9例；2.55%）、ATM（3例；0.85%）、TP53（3例；0.85%）、NBN、PALB2、BARD1、MSH6が各2例ずつ、BRIP1、RAD50、CDH1が各1例ずつ検出された⁵⁾。BRCA1/2以外の遺伝性腫瘍症候群もHBOC同様に、遺伝学的診断が治療選択肢や二次的発癌の回避、関連臓器を含めた医学的管理と癌の早期発見に繋がる等、全癌患者とその血縁者にとって重要である。

BRCA1/2に病的バリエーションがない場合、遺伝性腫瘍症候群のリスクのある人にはMGP等を含む追加検査について適切に情報提供を行い、MGP希望者に対しては遺伝医療部門と連携し適切な対応を行う（BQ6参照）。追加検査を希望しない場合には、その後の家族歴・既往歴変更と共に検査に対する考え方に変化がないか、継続的に確認を行うことが望ましい。

②BRCA1/2を含むMGPの結果病的バリエーションがなかった場合

MGPの結果、病的バリエーションがない要因としては、真に散发性腫瘍である可能性、実施したMGP検査技術範囲外の病的バリエーション保持、MGPに含まれていない遺伝子が原因の遺伝性腫瘍症候群等があげられる。癌に罹患しない、あるいは罹患しにくい事を意味するわけではなく、少なくとも一般的な癌の発症リスクはある。医学的管理については、遺伝学的リスク再評価に応じて対応する。乳癌や卵巣癌の場合、性別や年齢（加齢）、家族歴、既往歴、出産回数/出産年齢等、一般的な癌のリスク因子や対策について情報提供を行うことが望ましい。

③既知の病的バリエーションに対する *BRCA1/2* 遺伝学的検査（シングルサイト検査）の結果病的バリエーションがなかった場合

血縁者で *BRCA1/2* の病的バリエーション保持が既に判明しており、血縁者診断目的に実施した *BRCA1/2* 遺伝学的検査（シングルサイト検査）で病的バリエーションが同定されなかった場合、調べた特定の検査部位には *BRCA1/2* の病的バリエーションを保持していないと診断できる。この検査は、*BRCA1/2* の全てのタンパク翻訳部位を検索する検査法ではないことに注意し、説明する必要がある。

④病的バリエーションなしの結果が及ぼす心理的影響について

本人および血縁者は、病的バリエーションなしの結果報告直後は落ち着いた心理状態であっても、既往歴や家族歴等からリスクの高い人、検査前に陽性であることを強く意識している人等は、元々もつ認識からの影響を再度受け、検査後に癌に対する不安や疑念を改めて持つ場合もあるとの報告もある⁶⁾⁻⁹⁾。また、病的バリエーションのない人がリスクやフォローアップの必要性を理解していても、検査結果を血縁者と情報共有する価値は低いと認識し、必要な情報が共有されないことにより、血縁者の不必要な心配や誤解を招く場合もある。他に、検査費用が高い、保険適用範囲、多忙、既往歴に変化がない、遺伝医療提供体制が未熟な施設、医師の否定的意見、恩恵を受ける血縁者がいない等が、病的バリエーションのない人と適切な医療行動が結びつかない因子として報告されている¹⁰⁾⁻¹¹⁾。

心理的影響は個別性が高いものではあるが、病的バリエーションがない場合の意義と対応について検査前から個別に説明し、結果報告後、結果に対する本人や血縁者の心理的变化、検査ニーズの変化、保険収載等社会的状況の変化等があった場合には、遺伝学的リスク再評価に基づいて、フォローアップが必要な人へ遺伝医療部門と連携して対応する等、適切な医療提供へ繋ぐことが望ましい。

◎キーワード

PubMed で “genetic services”, “Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome”, “breast neoplasms/genetics”, “ovarian neoplasms/genetics”, “breast cancer”, “ovarian cancer”, “familial”, “inherit”, “heredit”, “predispos”, “susceptib”, “HBOC”, “negative”, “positive”, “brca” のキーワードで検索した。検索期間は 1994 年 1 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までとし、379 件がヒットした。さらに、診療ガイドライン等必要文献をハンドサーチで検索し参考にした。

◎参考文献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction. ver. 1. 2020
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. ver. 2. 2021
- 3) Crawford B, Adams SB, Sittler T, van den Akker J, Chan S, Leitner O, Ryan L, Gil E, van 't Veer L, Multi-gene panel testing for hereditary cancer predisposition in unsolved high-risk breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(2), 383-390. [PMID: 28281021]
- 4) Hauke J, Horvath J, Gro E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, Schmidt G, Arnold N, Faust U, Sutter C, Hentschel J, Wang-Gohrke S, Smogavec M, Weber BHF, Weber-Lassalle N, Weber-Lassalle K, Borde J, Ernst C, Altmüller J, Volk AE, Thiele H, Hübbel V, Nürnberg P, Keupp K, Versmold B, Pohl E, Kubisch C,

- 1 Grill S, Paul V, Herold N, Lichey N, Rhiem K, Ditsch N, Ruckert C, Wappenschmidt B, Auber B, Rump A,
2 Niederacher D, Haaf T, Ramser J, Dworniczak B, Engel C, Meindl A, Schmutzler RK, Hahnen E, Gene panel
3 testing of 5589 *BRCA1/2*-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results
4 of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med*, 2018, 7(4), 1349-1358.
5 [PMID: 29522266]
- 6 5) Minion LE, Dolinsky JS, Chase DM, Dunlop CL, Chao EC, Monk BJ, Hereditary predisposition to ovarian
7 cancer, looking beyond *BRCA1/BRCA2*. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1), 86-92. [PMID: 25622547]
- 8 6) Bosch N, Junyent N, Gadea N, Brunet J, Ramon y Cajal T, Torres A, Graña B, Velasco A, Darder E, Mensa
9 I, Balmaña J, What factors may influence psychological well being at three months and one year post *BRCA*
10 genetic result disclosure? *The Breast*, 2012, 21(6), 755-60. [22381151]
- 11 7) McInerney-Leo A, Biesecker BB, Hadley DW, Kase RG, Giambardino TR, Johnson E, Lerman C, Struwing
12 JP, *BRCA1/2* testing in hereditary breast and ovarian cancer families: effectiveness of problem-solving
13 training as a counseling intervention. *Am J Med Genet A*, 2004, 130A(3), 221-7. [PMID: 15378542]
- 14 8) Friedman LC, Webb JA, Richards CS, Lynch GR, Kaplan AL, Brunicki FC, Plon SE, Psychological impact
15 of receiving negative *BRCA1* mutation test results in Ashkenazim. *Genet Med*, 1999, 1(3), 74-9. [PMID:
16 11336456]
- 17 9) Bakos AD, Hutson SP, Loud JT, Peters JA, Giusti RM, Greene MH, *BRCA* mutation-negative women from
18 hereditary breast and ovarian cancer families: a qualitative study of the *BRCA*-negative experience. *Health*
19 *Expect*, 2008, 11(3), 220-31. [PMID: 18816319]
- 20 10) Himes DO, Clayton MF, Donaldson GW, Ellington L, Buys SS, Kinney AY, Breast Cancer Risk Perceptions
21 among Relatives of Women with Uninformative Negative *BRCA1/2* Test Results: The Moderating Effect of
22 the Amount of Shared Information. *J Genet Couns*, 2016, 25(2), 258-69. [PMID: 26245632]
- 23 11) Chadwell SE, He H, Knapke S, Lewis J, Sisson R, Hopper J, Factors Influencing Clinical Follow-Up for
24 Individuals with a Personal History of Breast and/or Ovarian Cancer and Previous Uninformative *BRCA1*
25 and *BRCA2* Testing. *J Genet Couns*, 2018, 27(5), 1210-1219. [PMID: 29550970]
- 26

1 遺伝 BQ8

2 遺伝学的検査の結果が VUS であった場合にどのように対応するべ 3 きか？

5 ◎ステートメント

6 VUS は現時点では病的意義が不明なバリエーションであり、その結果を医学的管理方法の決定には利用
7 できない。その場合の臨床的な対応は、本人の既往歴、家族歴、臨床的リスク因子等を考慮して診療関
8 係者および当事者と話し合いのうえで検討する。VUS の解釈は将来修正される可能性があるため、継続
9 的なフォローが推奨される。

11 ◎背景

12 遺伝学的検査の結果は、①遺伝性腫瘍の原因となる遺伝子の病的バリエーション保持者、②発症リスクに
13 関する意義が明らかになっていない VUS (variants of uncertain significance) の保持者、③解析した遺
14 伝子において病的バリエーション・VUS が検出されない、の 3 つに大別することができる。①は診断され
15 た遺伝性腫瘍症候群に関するサーベイランスやリスク低減手術などの遺伝診療・がん診療が行われる。
16 それに対し、②VUS 保持者の場合、推奨される医学的管理方針などは十分に確立されているわけでは
17 ない。また、現在、BRCA 遺伝学的検査を受けた結果、半数以上の被験者で③病的バリエーション・VUS が
18 検出されず、これらのクライアントにおいても、その意義を明確に理解するための方法や検査後の医学
19 的管理方針などは十分に確立されているわけではない。さらに、近年、BRCA 以外の乳癌や卵巣癌を伴
20 う他の遺伝性腫瘍症候群の可能性を調べるマルチ遺伝子パネル検査が臨床検査として使用可能になり、
21 解析する遺伝子が増加するに伴い VUS の検出頻度も増加することが想定される。そこで、VUS 保持者
22 について現状ではどのように対応するべきかを検討した。

24 ◎解説

25 ① VUS の解釈と再分類

26 遺伝学的検査は、被験者から採取した DNA (主に血液中の有核細胞由来) を抽出し、目的遺伝子の塩
27 基配列を決定することにより行われる。塩基配列が決定された後、代表的なリファレンス配列と被験者
28 の塩基配列を比較し、バリエーションを検出する。そこで検出されたバリエーションの病的意義の解釈の判定が
29 行われ、最終的に結果報告書が作成される。ほとんどの被験者でリファレンス配列と異なる塩基配列は
30 複数検出されるが、多くは病的意義が認められない良性の (benign) バリエーションである。Benign の場合、
31 臨床検査会社から返却される結果報告書には個別のバリエーションは記載されず、「病的バリエーションが検出
32 されず」という記載になる。一方で検出されたバリエーションの意義が明確ではない場合、VUS と判断され
33 る。検出されたバリエーションは病原性のエビデンスの強さで、Pathogenic, Likely pathogenic, Likely
34 benign, Benign, VUS (Variant of uncertain significance) の合計 5 グループに分類することが推奨さ

れている¹。しかし、推奨される医学的管理は、Pathogenic と Likely pathogenic, Likely benign と Benign はそれぞれ一般臨床では同じ扱いがされるため、実質的には Pathogenic, VUS, Benign の 3 つの分け方が臨床上、効率的である。

バリエントの解釈は上記のように分類されることが一般的であるが、検査結果報告書への記載方法については臨床検査会社で異なる。検査結果として「VUS」と記載されている場合もあるが、「病的バリエントは検出されなかった（陰性）」という項目とは別の欄に、「別途 VUS が検出された」という記載の形式になっている検査結果報告書もあるため、VUS の記載方法については委託するラボの報告書の形式を確認しておくことが望ましい。

日本人における VUS 保持率は、BRCA1/2 のみの検査の場合 6.5 %と報告されている^{2,3}。また、マルチ遺伝子パネル検査では、複数の遺伝子を解析するため、30%前後で VUS が検出される^{4,5}。遺伝性腫瘍を疑った（92.8%が HBOC もしくは Lynch 症候群に関する NCCN ガイドラインの検査基準を満たす）252,223 症例を対象とした 25 遺伝子のマルチ遺伝子パネル検査では、28.7%に 1 つ以上の VUS が検出されたと報告されている⁴。また、ヨーロッパにおいて主に乳癌、卵巣癌家族歴のある症例を対象にした 36 遺伝子のマルチ遺伝子パネル検査では、34.8%に VUS が検出されたと報告されている⁵。

（→参照 BQ6）

検出されたバリエントの解釈は、ACMG/AMP recommendation¹をベースに行われるが、臨床検査会社はその上で独自の方法⁶により最終的に判断するため、検査会社により解釈に齟齬が生じる場合がある⁷。

また、VUS の意義を明らかにするための研究が、これまでも盛んに進められており、現在では BRCA の VUS を登録してリスク評価や臨床的重要性を理解するため国際的ネットワーク（evidence-based network for the interpretation of germline mutant alleles: ENIGMA）^{8,9}やデータベース（BRCA ShareTM）¹⁰が構築され活動している。したがって、VUS と解釈されていたバリエントが Pathogenic もしくは Benign へと診断が変更される可能性が十分にある。これまでに報告された単一施設からのデータでは、遺伝学的検査（84%がマルチ遺伝子パネル検査、14%は BRCA1/2 のみの検査）の結果が VUS であった症例では、11.3%（30/266）の症例の解釈が再分類されたという報告がある（観察期間 3.5 年）¹¹。この報告では、再分類された症例の 97%は Likely benign へ、3%が Likely pathogenic へと修正されており、多くは benign 側への修正となっている。しかし、pathogenic へ修正される場合もあるため注意が必要である。

このようにバリエントの病的意義に関する研究によりデータベースは日々更新されており、医療機関内でデータベースの更新を確認するために、遺伝診療部門との連携が望ましい。また、解釈が修正された場合には、臨床検査会社から修正報告書が発行される場合がある。修正された報告内容は発端者のみならず血縁者にとっても重要な情報であるため、再度連絡を取れる（リコンタクト）体制を整えておく必要がある。（→参照 BQ4）

② VUS に対する対応

VUS は、先にも記載した通り、現時点では、乳癌・卵巣癌の発症リスク増加と関連するバリエント

か、良性 (benign) のバリエーションかの意義が不明である。したがって、VUS 保持者と診断された場合、その遺伝情報をサーベイランスなどの医学的管理方針決定に利用することができないため、遺伝学的検査前と同じく、その患者自身の既往歴や家族歴、その他のリスク因子の情報を、2 世代、3 世代にわたり可能な限り収集し、それらの情報を基に、遺伝性腫瘍症候群が疑われる程度に応じ、高い場合には遺伝性腫瘍と同程度の、低い場合には受診・検査頻度を減らすなど、遺伝学的リスク評価に応じたサーベイランス計画を提案するよう推奨されている¹²⁻¹⁴。

前述のとおり、将来的に VUS の解釈が再分類される可能性があるため、VUS 保持者と診断された場合の重要な点は、バリエーションの解釈が修正されたとき、その患者に接触できるような仕組みを構築しておくことが推奨されている¹⁴。また、VUS 保持者と診断された患者が、遺伝カウンセリングを通して VUS の診断的意味を十分に理解しているかを調査した結果では、間違っ理解している、あるいは理解が不十分なクライアントがいると報告¹⁵されており、病的バリエーションだけではなく、VUS の場合も十分な遺伝カウンセリングでの情報提供を行うことが重要である。

◎キーワード

Pubmed で brca, HBOC, mutation, VUS, uncertain, unknown, breast cancer, familial 等のキーワードで検索した。また、ハンドサーチにより重要な文献を追加した。

◎参考文献

1. Richards S, Aziz N, Bale S, et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405-24, 2015
2. Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, et al: Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. J Hum Genet 63:447-457, 2018
3. Yamauchi H, Okawa M, Yokoyama S, et al: High rate of occult cancer found in prophylactic mastectomy specimens despite thorough presurgical assessment with MRI and ultrasound: findings from the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Registration 2016 in Japan. Breast Cancer Res Treat 172:679-687, 2018
4. Rosenthal ET, Bernhisel R, Brown K, et al: Clinical testing with a panel of 25 genes associated with increased cancer risk results in a significant increase in clinically significant findings across a broad range of cancer histories. Cancer Genet 218-219:58-68, 2017
5. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apeless A, et al: Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. BMC Cancer 19:535, 2019
6. Pruss D, Morris B, Hughes E, et al: Development and validation of a new algorithm for the reclassification of genetic variants identified in the BRCA1 and BRCA2 genes. Breast Cancer Res Treat 147:119-32, 2014

7. Balmana J, Digiovanni L, Gaddam P, et al: Conflicting Interpretation of Genetic Variants and Cancer Risk by Commercial Laboratories as Assessed by the Prospective Registry of Multiplex Testing. *J Clin Oncol* 34:4071-4078, 2016
8. Spurdle AB, Healey S, Devereau A, et al: ENIGMA--evidence-based network for the interpretation of germline mutant alleles: an international initiative to evaluate risk and clinical significance associated with sequence variation in BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat* 33:2-7, 2012
9. Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN, et al: BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 26:2057-65, 2015
10. Beroud C, Letovsky SI, Braastad CD, et al: BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants. *Hum Mutat* 37:1318-1328, 2016
11. Macklin S, Durand N, Atwal P, et al: Observed frequency and challenges of variant reclassification in a hereditary cancer clinic. *Genet Med* 20:346-350, 2018
12. Lindor NM, Goldgar DE, Tavtigian SV, et al: BRCA1/2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management. *Oncologist* 18:518-24, 2013
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast, Ovarian, and.
14. Euhus D: Genetic testing today. *Ann Surg Oncol* 21:3209-15, 2014
15. Richter S, Haroun I, Graham TC, et al: Variants of unknown significance in BRCA testing: impact on risk perception, worry, prevention and counseling. *Ann Oncol* 24 Suppl 8:viii69-viii74, 2013

遺伝 BQ9

遺伝学的検査を希望しないクライアントにはどのように対応すべきか？

◎ステートメント

遺伝学的検査の希望がない場合は、クライアントの臨床所見や家族歴など個々のリスク評価および状況に応じて、本人と血縁者にとって適切なサーベイランスを提案する。また、遺伝学的検査を希望しないクライアントがその後に検査実施について再考することもあり、いつでも相談窓口があること、意思変更が可能なことを保障することも重要である。

◎背景

臨床検査としての遺伝性乳癌および卵巣癌における遺伝学的検査の提供は、日本では 2006 年に *BRCA1/2* 遺伝学的検査から始まった。2020 年 10 月現在、*BRCA1/2* 遺伝学的検査は適応条件を満たす患者に対しては保険診療（コンパニオン診断目的、および遺伝性乳癌卵巣癌診断目的）として提供可能となっているとともに、遺伝性乳癌および卵巣癌の原因遺伝子を含むマルチ遺伝子パネル検査（BQ6 参照）を提供している施設もある。

遺伝性乳癌および卵巣癌の可能性が疑われ、遺伝学的検査を考慮すべきと判断された個人やその血縁者に対しては遺伝学的検査の実施が推奨されるが、これは遺伝学的検査を実施すべきとはしていないことに留意が必要である。遺伝学的検査を受検するかどうかはクライアント個人の自由な意思によって選択され、検査を実施しない選択をする人もいる。

◎解説

① 遺伝学的検査を希望しないという意思決定

遺伝カウンセリングに来談したクライアントにおいて、*BRCA* 遺伝学的検査を提示されたが「検査を受けない」という選択をしたことの要因を調査した研究がある。国内の研究では、経済的負担への懸念(1-3)、臨床的有用性が低い（費用対効果が低い）ととらえていること(2, 3)、遺伝的リスクを知ることへの懸念(2, 4)などがあった。海外の研究においても、経済的負担への懸念(5-9)、遺伝的リスクを知ることへの懸念(6, 8, 10)、血縁者への影響に対する懸念(9-12)、保険に関する心配(9, 12)などが挙げられている。これら要因の中でも経済的事由は遺伝学的検査を受けない選択の主要な要因であることが示されている。日本では、2018 年 6 月より *Olaparib* の適応判断のための検査（コンパニオン診断）として、また、2020 年 4 月より乳癌および卵巣癌患者のうち遺伝性乳癌卵巣癌症候群が疑われる患者（BQ2 参照）に対する遺伝性乳癌卵巣癌診断を目的として、保険診療での *BRCA1/2* 遺伝学的検査実施が可能となった。これら保険適応となる患者では、遺伝学的検査受検の経済的事由による障壁は低くなる。

また、クライアントのなかには、家族の反対があるために検査を受けないとの意思表示をする者もある(7, 10)。医療者は、検査を受けないという意味が本人によるものかを確認し、遺伝学的検査については本人の自由な意思が最も尊重されることを改めて伝え、家族とも十分に話し合ってもらうことも必要

となる。

② 遺伝学的検査を希望しないクライアントに伝える内容

遺伝学的検査を希望しないクライアントには、以下の内容を伝える。

- ・ 遺伝学的検査実施・未実施に関しては、クライアントの現在の意思が尊重されること
- ・ 家族歴に基づき予測される遺伝性腫瘍の概要、およびその可能性があること
- ・ 遺伝学的検査実施・未実施に関係なく、最善の医療が提供されること
- ・ 本人の臨床所見や家族歴に応じた適切なサーベイランスの提案
- ・ リスクがあると考えられる血縁者へのサーベイランスの呼びかけは重要であること
- ・ クライアントおよびその血縁者は、いつでも遺伝カウンセリングを受けられること
- ・ 気持ちが変わったときには、遺伝学的検査を受けられること

③ 遺伝学的検査未実施のクライアントの状況に応じた対応

NCCN ガイドライン(13)では、遺伝カウンセリングにおいて詳細なリスク評価を行い、クライアントが遺伝学的検査の実施基準に合致する場合で検査を希望しなかった場合において、以下の2通りに分けた対応を示している。

i) 家系内で病的バリエーションが確認されている場合

病的バリエーションが確認されている遺伝性腫瘍に準じたサーベイランスを考慮する。

ii) 家系内で病的バリエーションが確認されていない場合

本人の既往歴および家族歴によるリスク評価から、個々に適切なサーベイランスを提案する。

④ 遺伝性腫瘍における継続的支援の重要性

遺伝学的検査を希望しなかったクライアントが、時間経過の中で再度の遺伝に関する話し合いを希望することや、遺伝学的検査を希望して来談することがある。クライアントのライフイベント、家系内血縁者での新たながん罹患の発生、家系内血縁者における遺伝学的検査の実施、医療体制の整備などを契機に、遺伝学的検査に対する気持ちに変化が起こることは十分考えられる。遺伝カウンセリング以外の場面でも、最新の家系情報の聴取や、遺伝に係る医療体制の変化に関する情報提供は、クライアントにおけるニーズの変化を適切にとらえるために重要である。また、クライアントや血縁者が遺伝カウンセリングを希望したときに適切に対応できる関係性、遺伝カウンセリング受診の窓口を構築しておく必要がある。

◎キーワード

PubMed で BRCA、HBOC、decision making、decline、refuse、reject、Genetic Services 等のキーワードで、また、医中誌で BRCA、遺伝性乳がん、遺伝性腫瘍症候群、意思決定、拒絶、拒否、遺伝学的検査 等のキーワードで検索した。さらに、ハンドサーチにて必要な文献の追加抽出を行った。

◎参考文献

1. 佐藤 智佳, 木戸 健陽, 村田 紘未, 佛原 悠介, 久松 洋司, 溝上 友美, 北 正人, 岡田 英孝. 患者の遺伝性腫瘍に関する理解と課題. 産婦人科の進歩. 2019;71(4):333-5.
2. 赤間 孝典, 野水 整. 家族性乳がん遺伝子検査に関する東北地方の受診者の反応. 家族性腫瘍. 2015;15(2):32-8.
3. 仲田 洋美, 岡本 陽子, 金子 景香, 中野 芳郎, 三好 康雄, 富田 尚裕, 玉置 知子. 家族性腫瘍の診断において遺伝子検査を「受けない」という意思決定. 家族性腫瘍. 2012;12(2):35-8.
4. 松本 仁美, 箕畑 順也, 河野 誠之, 西上 隆之. 地域の一般病院における乳癌患者の遺伝性乳癌および遺伝学的検査に関する認識調査. 家族性腫瘍. 2020;19(2):66-71.
5. White VB, Walsh KK, Foss KS, Amacker-North L, Lenarcic S, McNeely L, et al. Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer: The Decision to Decline. Am Surg. 2018;84(1):154-60.
6. Hayden S, Mange S, Duquette D, Petrucelli N, Raymond VM, Partners BCN. Large, Prospective Analysis of the Reasons Patients Do Not Pursue BRCA Genetic Testing Following Genetic Counseling. Journal of genetic counseling. 2017;26(4):859-65.
7. Jagsi R, Griffith KA, Kurian AW, Morrow M, Hamilton AS, Graff JJ, et al. Concerns about cancer risk and experiences with genetic testing in a diverse population of patients with breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(14):1584-91.
8. Sun Y, Kang E, Baek H, Jung J, Hwang E, Koo J, et al. Participation of Korean families at high risk for hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2 genetic testing. Japanese journal of clinical oncology. 2015;45(6):527-32.
9. Glenn BA, Chawla N, Bastani R. Barriers to genetic testing for breast cancer risk among ethnic minority women: an exploratory study. Ethn Dis. 2012;22(3):267-73.
10. Schlich-Bakker KJ, ten Kroode HF, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bout J, Ausems MG. Barriers to participating in genetic counseling and BRCA testing during primary treatment for breast cancer. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2007;9(11):766-77.
11. Shaw T, Ishak D, Lie D, Menon S, Courtney E, Li ST, et al. The influence of Malay cultural beliefs on breast cancer screening and genetic testing: A focus group study. Psychooncology. 2018;27(12):2855-61.
12. Manchanda R, Burnell M, Gaba F, Sanderson S, Loggenberg K, Gessler S, et al. Attitude towards and factors affecting uptake of population-based BRCA testing in the Ashkenazi Jewish population: a cohort study. BJOG. 2019;126(6):784-94.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2021. 2020.

遺伝 BQ10

生殖に関する遺伝カウンセリングにはどのように対応すべきか？

◎ステートメント

BRCA1/2 病的バリエーション保有者において、特に乳がんなどに罹患した場合には、妊孕性温存療法として胚凍結（パートナー有り）、卵子凍結（パートナー無し、若年者）、卵巣組織凍結を行うことが考慮される。また、疾患を発症していない場合にも、これらの治療を受けることが許容される。しかし、これらの安全性ならびに有効性に関しては、まだエビデンスが限定的である。

BRCA1/2 病的バリエーションに対する着床前診断（pre-implantation genetic testing for monogenic disorders: PGT-M）の選択肢が *BRCA1/2* 病的バリエーション保有者にも生じうるが、現時点では日本産科婦人科学会におけるその重篤性の解釈から HBOC は PGT-M の適応とは認められていない。

◎背景

近年の生殖補助医療の発達により、本邦の体外受精・顕微授精による児の出生は 16 人に 1 人（2018 年）となり、生殖補助医療による妊娠は以前よりも一般的になってきた。また、従来の不妊治療で行われていた胚（受精卵）の凍結保存以外に、卵子（未受精卵）ならびに卵巣組織の凍結も実施可能となってきた※。現時点において、胚凍結と卵子凍結は“確立された治療法”とされており、卵巣組織凍結は“臨床研究段階の治療法”とされている。胚凍結はパートナーを持つ成人期以降の患者に対して行われるものであるが、パートナーの無い若年者の場合などは卵子凍結が実施される。卵巣組織凍結に関しては、主に治療により妊孕性が低下/喪失することが予想される疾患が既に発症しており、その治療開始までに猶予期間が全くない場合や経腔的操作のできない小児・思春期症例に対して適応される。なお、卵巣組織凍結による初の生児獲得の海外報告は 2004 年であるが、それ以降 130 以上の生産例の報告があり、児の異常発生率に関しても通常のポピュレーションと明らかな差がないと推測されている。

わが国においても、これら適応疾患をもつ患者に対する妊孕性温存療法は普及の一途を辿っており、主に日本産科婦人科学会において「医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存に関する登録施設」として認可された施設で実施されている（http://www.jsog.or.jp/facility_program/search_result_facility.php）。また、これらの妊孕性温存療法の均てん化を目的として、日本癌治療学会から『小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年版』が刊行され、本医療の安全性の確保と普及に寄与している。さらに 2019 年より、日本がん・生殖医療学会の事業として、オンラインレジストリ（日本がん・生殖医療登録システム（Japan Oncofertility Registry：JOFR））が開始され、わが国での妊孕性温存療法の情報収集が本格化されている。

このような背景をもとに、既に乳がんを発症した *BRCA1/2* 病的バリエーションの保有者に対する妊孕性温存療法は、わが国においてもある一定数実施されていることが推察される。しかしながら、乳がん患者における *BRCA1/2* 病的バリエーションの検索が完全に行われていないことから、その実数は不明である。

また、このような生殖補助医療の過程において、*BRCA1/2* 病的バリエーションに対する着床前診断の選

択も技術的には可能となっている。しかし、わが国における単一遺伝子疾患を対象とした PGT-M は、「成人に達する以前に日常生活を強く損なう状態が発現したり生存が危ぶまれる疾患」を“重篤”であるとして日本産科婦人科学会で承認してきた経緯がある*。よって、2020 年 12 月現在、成人発症疾患である HBOC はこれに該当しないため適応とはなっていない。一方、海外の一部の国（米国、英国、独国、仏国、蘭国など）では、成人発症の単一遺伝性疾患に対する着床前診断も“生殖における自由”として倫理的に許容されているが、複数施設での倫理委員会で承認されていることや、公的な委員会等で“重篤”な疾患であると認められていることなどが条件となっている国もある。しかし、米國小児科学会など一部の団体は、予防的介入医療がない成人発症疾患に対する児（胚）の遺伝子診断に対し、児の「遺伝情報から自由でいる権利」の侵害であり不適切だとして反対している。このような海外の状況もふまえ、前述の“重篤性の解釈”については、改めて現在の本邦における社会倫理観も鑑み、日本産科婦人科学会を含めた有識者においてその解釈に再審議が行われているところである。

*2004 年 6 月 18 日 倫理委員会議事録より引用

※『医学的適応』ならびに『社会的適応』による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存について

日本産科婦人科学会では、『医学的適応』による未受精卵子（以下卵子という）、胚（受精卵、以下胚という）および卵巣組織の凍結・保存として、悪性腫瘍など（以下、原疾患）に罹患した女性に対し、原疾患の治療（外科的療法、化学療法、放射線療法など）によって卵巣機能が低下し、妊孕性が失われると予測される場合、妊孕性を温存する方法として、卵子または胚を凍結・保存することを承認している（2018 年 6 月承認、2019 年 4 月最終細則変更）。一方、それ以外の事由による卵子や胚の凍結は『社会的適応』とされ、推奨しない立場をとっている。日本生殖医学会においても、医学的介入による妊孕性低下に対し、同様に『医学的適応』による卵子または胚の凍結について承認しており（2018 年 3 月「未受精卵子および卵巣組織の凍結・保存に関する指針」）、『社会的適応』については『医学的適応のない』という言葉を用いた指針が示され、一定の条件下のもと実施することが容認されている。本稿における卵子・胚凍結に関しては様々なシナリオがあり、乳がん既発症者で化学療法前のケースでは上記の『医学的適応』に該当すると考えられるが、BRCA1/2 病的バリエント保有者であるということのみでは、厳密には日本産科婦人科学会の定義する『医学的適応』の要件を満たさず、『社会的適応』もしくは『医学的適応のない（日本生殖医学会）』卵子・胚凍結に該当する可能性が排除できず、少なくとも現時点では推奨されない。

◎解説

① BRCA1/2 病的バリエント保有者に対する胚・卵子凍結の安全性

胚・卵子凍結を実施する際、一度の周期で効率的に卵子を採取することを目的として、一般的には卵胞刺激ホルモン製剤などを用いた調節卵巣刺激（Controlled ovarian stimulation；COS）を行う。その際、発育した卵胞から分泌されるエストラジオールや、採卵後に分泌されるプロゲステロンなどが分泌されることから、特に乳がん患者において疾患が増悪する可能性が懸念されている。現在は、乳がん患者におけるエストラジオール値の上昇を抑制する目的にアロマターゼ阻害剤であるレトロゾールを併

用した COS が一般化しつつある。現時点では、アロマターゼ阻害剤併用の COS によって胚・卵子凍結を実施した際、明らかな乳がんならびに卵巣がんの発症リスク上昇や再発率の上昇は認められていない。ただし、そのエビデンスは限定的である(1-3)。

② *BRCA1/2*病的バリエーション保有者に対する胚・卵子凍結の有効性

胚・卵子凍結に関して、*BRCA1/2* 病的バリエーション保有者では、複数のシステマティックレビューと臨床研究において卵巣予備能低下（卵胞数の減少）による採卵数ならびに凍結卵子数の低下が示唆されている(4-8)。そのため、*BRCA1/2*病的バリエーション保有者では、遺伝カウンセリングとともに、生殖医療の専門家による正確な卵巣予備能評価と早期介入が必要とされている。しかしながら、本知見を否定する報告もあり(9, 10)、一定の見解は得られていない。

③ *BRCA1/2*病的バリエーション保有者に対する卵巣組織凍結

現時点においては、*BRCA1/2* 病的バリエーション保有者における卵巣組織凍結保存・移植に関する安全性と有効性の報告はない。しかしながら、*BRCA1/2* 病的バリエーション保有者では、卵巣組織移植は潜在的に卵巣癌発生のリスクをもつことから、一般の乳がん患者の症例と比べても、反対する意見が多いとの報告もある(11)。今後、慎重な議論の必要な領域と考えられる。また、卵巣組織凍結では、全ての症例において卵巣組織内に悪性病変が存在する可能性が否定できず（微小残存がん病巣）、なかでも卵巣癌患者の場合にはそのリスクが高いことが指摘されている。そのため、特に卵巣癌既発症者で妊孕性温存を目的とした縮小手術（fertility sparing surgery : FSS）前の患者においては、微小残存がん病巣のハイリスクと考えられるため、卵子・胚凍結ならびに卵巣組織凍結ともにリスクの高い治療と言わざるを得ない。なお、欧州ヒト生殖発生医学会（The European Society of Human Reproduction and Embryology: ESHRE）の最新のガイドラインでは、*BRCA* 病的バリエーション保因女性における凍結卵巣組織移植を“弱い推奨”に位置付けており、胚・卵子凍結が不可能であった場合にのみ、妊娠・出産後に卵巣組織を完全に摘出除去することを条件として許容する姿勢を示している(12)。

④ *BRCA1/2*病的バリエーション保有者における PGT-M 希望

米国では HBOC を含めた、生命を脅かす疾患を成人期に生じうる場合の PGT-M についても倫理的に正当化されうる、という見解があるほか(13)、欧州においても、各国の基準に基づいて成人期発症疾患に対する PGT-M が実施されている(14)。そのような現状において、*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーション保有者を対象とした欧米における横断研究では、*BRCA1/2* 病的バリエーション保有者の PGT-M の認知率は 6～7 割で、PGT-M 受検希望は、2～4 割であった(15-19)。なお、本邦の *BRCA1/2*病的バリエーション保有者における PGT-M 希望に対する意識調査のデータはない。

⑤ *BRCA1/2*病的バリエーション保有者における PGT-M の生児獲得

6 名の乳がん既発症者を含む、70 組の *BRCA1/2*病的バリエーション保有者カップル（うち男性病的バリエーション保有 28 組）において、145 周期（うち 3 周期は保存卵子）に対し PGT-M を実施したベルギーとオランダにおけるコホート研究では、親と同じ病的バリエーションを有さない 294 胚（/720 胚、40.8%）

を得て 36 名が出産に至った。妊娠後、未発症であった *BRCA1* 病的バリエント保有女性 36 名のうち 2 名が乳癌を発症した。よって、未発症保因者を対象とした PGT-M 後の生児獲得割合は良好 (33/64 組、52%) であるが、がんの既発症者を対象とした実施例の報告は未だ少ないのが現状である。

1. Chen LM, Blank SV, Burton E, Glass K, Penick E, Woodard T. Reproductive and hormonal considerations in women at increased risk for hereditary gynecologic cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for Reproductive Medicine Evidence-Based Review. *Fertility and sterility*. 2019;112(6):1034-42.
2. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of fertility treatments in BRCA1/2 mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):715-20.
3. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364-71.
4. Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. *Biol Reprod*. 2015;93(3):67.
5. de la Noval BD. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(5):1099-103.
6. Turan V, Bedeschi G, Emirdar V, Moy F, Oktay K. Ovarian Stimulation in Patients With Cancer: Impact of Letrozole and BRCA Mutations on Fertility Preservation Cycle Outcomes. *Reprod Sci*. 2018;25(1):26-32.
7. Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):43-57.
8. Porcu E, Cillo GM, Cipriani L, Sacilotto F, Notarangelo L, Damiano G, et al. Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(3):709-15.
9. Gunnala V, Fields J, Irani M, D'Angelo D, Xu K, Schattman G, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril*. 2019;111(2):363-71.
10. Grynberg M, Dagher Hayeck B, Papanikolaou EG, Sifer C, Sermondade N, Sonigo C. BRCA1/2 gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro. *Hum Reprod*. 2019;34(2):374-9.
11. Lambertini M, Di Maio M, Poggio F, Pagani O, Curigliano G, Mastro LD, et al. Knowledge, attitudes and practice of physicians towards fertility and pregnancy-related issues in young BRCA-mutated breast cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(5):835-44.
12. Preservation EGGoFF, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
13. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Ethics Committee of the American Society for Reproductive M. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertility and*

sterility. 2018;109(6):989-92.

14. Dondorp W, de Wert G. Refining the ethics of preimplantation genetic diagnosis: A plea for contextualized proportionality. Bioethics. 2019;33(2):294-301.

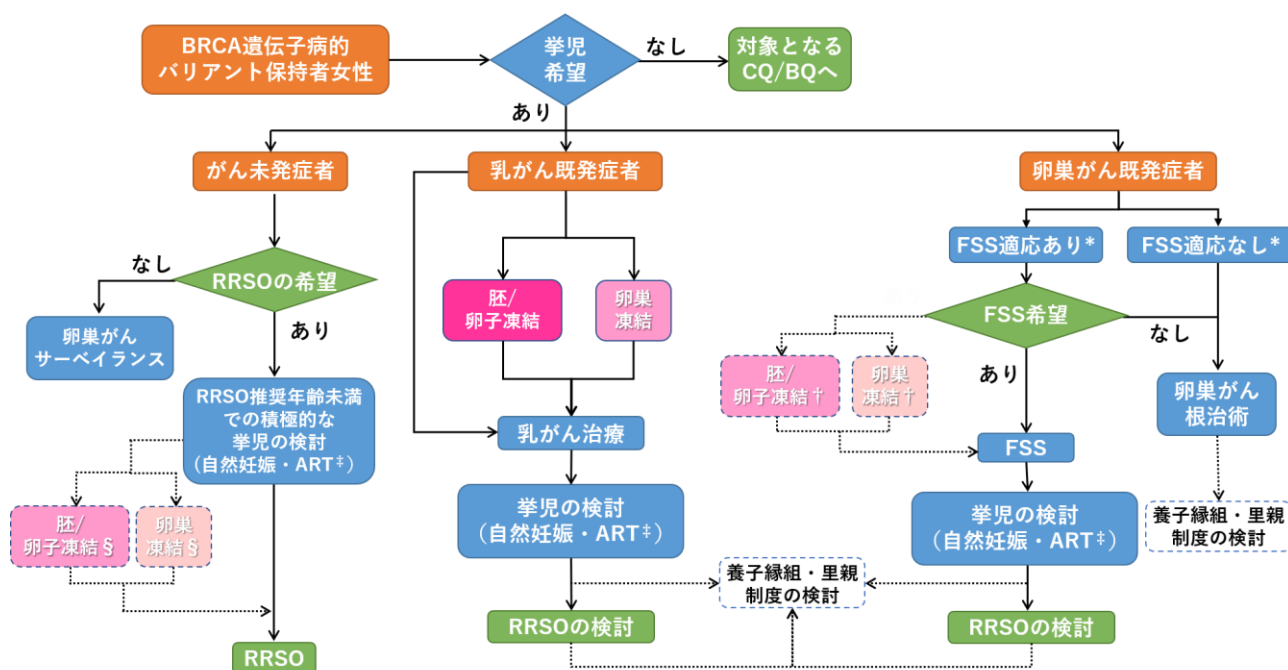
15. Mor P, Brennenstuhl S, Metcalfe KA. Uptake of Preimplantation Genetic Diagnosis in Female BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J Genet Couns. 2018;27(6):1386-94.

16. Gietel-Habets JJ, de Die-Smulders CE, Derks-Smeets IA, Tibben A, Tjan-Heijnen VC, van Golde R, et al. Awareness and attitude regarding reproductive options of persons carrying a BRCA mutation and their partners. Hum Reprod. 2017;32(3):588-97.

17. Rich TA, Liu M, Etzel CJ, Bannon SA, Mork ME, Ready K, et al. Comparison of attitudes regarding preimplantation genetic diagnosis among patients with hereditary cancer syndromes. Fam Cancer. 2014;13(2):291-9.

18. Julian-Reynier C, Fabre R, Coupier I, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, et al. BRCA1/2 carriers: their childbearing plans and theoretical intentions about having preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis. Genet Med. 2012;14(5):527-34.

19. Quinn GP, Vadaparampil ST, Miree CA, Lee JH, Zhao X, Friedman S, et al. High risk men's perceptions of pre-implantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod. 2010;25(10):2543-50.



* FSS (fertility sparing surgery)の適応は、卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年度版 CQ06 参照。

† 微小残存がん病変混入の可能性あり慎重な判断を要す (本文解説③参照)。

‡ ART のタイミングで、PGT-M の実施について議論される。

§ 社会的適応となるため慎重な判断を要す (本文背景, 解説②③参照)。

1

	卵子保存	卵巣保存	胚保存	卵子提供
長所	パートナーがいなくても実施可能	・短時間で実施可能 ・理論的には多数の卵胞を保存できる ・小児・思春期症例でも可能 ・経腔操作を必要としない	最も確立された治療法	妊娠率は患者の年齢に 依存せず卵子の年齢に依存する
短所	・卵子1個あたりの成績は不良 ・パートナーが必要である ・原則的に経腔操作が必要 ・調節卵巣刺激を併用することが多い ・2週間程度時間がかかる	・微小残存がん病巣混入のリスクあり ・生産例が少なく、正確な妊娠率と 出産率は不明	・パートナーが必要である ・経腔操作が必要 ・調節卵巣刺激を併用すること が多い ・2週間程度時間がかかる	・遺伝的な母にはなれない ・日本産科婦人科学会では禁止して いる
妊娠成績	卵子1個あたり5-7% 35歳以下 15個で90% 36歳以上 10個で約30%だが、それ以上成績は上昇し ない	妊娠率は29-57% 生児獲得率は23-37%（変化する可 能性あり）	不妊治療の体外受精と同等の 成績が見込まれる	卵子提供患者の年齢に応じた成績
次世代へのバリエーション共有の可 能性	あり	あり	あり	なし
乳がん発症/増悪 リスク増加	明らかな増悪・増加なし ¹⁾	なし	明らかな増悪・増加なし ¹⁾	なし
卵巣がん発症/増悪 リスク増加	明らかな増悪・増加なし ¹⁾	なし（バリエーション保有者では卵巣組織 移植によって卵巣がんが発症する 危険性がある）	明らかな増悪・増加なし ¹⁾	なし
国内実施（年間件数） ^{2/5)}	676件（社会的適応含む：2016年）日産婦 812件/2006-2016年（医学的適応）厚労研究班 ³⁾ 凍結未受精卵子を用いた胚移植数：136件/2018年 日産婦 ⁴⁾	122例/2011-2015年 201例/2006-2016年 厚労研究班 ³⁾	不明 ⁵⁾	わが国では少数（不明）
保険適応・臨床研究 実施施設	自費／確立された医療	自費／臨床研究段階の医療	自費／確立された医療	自費
	日本産科婦人科学会において、臨床研究として行うことが定められている（施設登録制度あり）			
海外実施（年間件数）	34,753件/2010-2014年/EU（社会的適応含む： ESHRE） 1,431件/年/EU（医学的適応）	4,474件/2010-2014年/EU 1,055件/2013年/EU	不明	不明
保険適応・臨床研究	デンマーク、フランス、ドイツ、ポルトガル、オランダ、スペイン、イギリス、オーストラリア、アメリカ等では保険で カバーされているが（一部のカバーも含む）、アジアではカバーされているという情報はない ⁶⁾ 。 確立された医療／臨床研究段階の医療／確立された医療 の位置づけは本邦と同様であり、 一部の国では国家主導の臨床研究として実施されている。			なし

2

3

備考

4

1) アロマトーゼ阻害剤を併用した場合、明らかなリスク増加はなかったが、知見は限定的。（文献1-3）

5

2) 日産婦集計に関しては公表データはない。下記3)資料から引用。

6

3) 厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業 『若年がん患者に対するがん・生殖医療』

7

（妊孕性温存治療）の有効性に関する調査研究（平成28年度）報告書より引用。

8

4) 移植周期数に関しては、日本産科婦人科学会 ART オンライン登録より引用（<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/>）。

9

5) 医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存については、2019年より日本がん・生殖医療登録システム（JOFR）の登録事業が開始している（過去にもさかのぼって集計中）。

10

11

6) Rashedi AS, et al. Survey of Fertility Preservation Options Available to Patients With Cancer Around the Globe. J Glob Oncol. 2018 Sep;4:1-16. PMID 30241167.

13

14

Ⅱ-2. 乳癌領域

乳癌 BQ1

どのような乳癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査を推奨するか？

◎ステートメント

現在、以下に当てはまる乳癌患者に対しては、*BRCA* 遺伝学的検査を行うことが推奨されている¹。一部、条件によっては保険適応となるものもあるため、治療選択を行う乳腺外来においても既往歴や家族歴などの情報は可能な限り確認することが求められる。

- 検査を検討している本人の乳癌の罹患状況を問わず、血縁者がすでに *BRCA1,2* 遺伝子に病的バリエーションを持っていることがわかっている場合
(本邦では乳癌・卵巣癌未発症の血縁者が遺伝学的検査を検討する場合は保険適応とならない。2020年12月末時点)
- 45歳以下で診断された乳癌
- 60歳以下でサブタイプがトリプルネガティブと診断された乳癌
- 両側又は片側に2個以上の原発性乳癌を診断された場合
- 男性で乳癌と診断された
- 血縁者(第三度近親者以内*)に乳癌または卵巣癌、膵癌発症者がいる
- HER2陰性の手術不能又は転移再発乳癌でオラパリブの投与が検討されている場合
- 腫瘍組織によるがん遺伝子パネル検査の結果、*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーションを生まれつき持っている可能性がある場合

*第一度近親者 同胞、両親、子；第二度近親者 おじおば、祖父母、おいめい、；第三度近親者 いとこ、孫、大おじ大おば

◎背景

従来は、本人の発症年齢だけではなく、血縁者のがん罹患状況から、遺伝性腫瘍の可能性が疑われた際には、遺伝診療部門において詳細な評価を開始していた。遺伝診療部門では詳細な家族歴の聴取、遺伝性腫瘍の可能性をアセスメントし、必要に応じて *BRCA1, BRCA2* をはじめとした遺伝性腫瘍の遺伝学的検査を提供していた。これまで提供されていた遺伝子検査の多くは自費診療や研究として実施されていた。

国内では PARP 阻害剤のひとつであるオラパリブ(商品名：リムパーザ)が、2018年7月がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に、2019年6月 *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法で保険適応になる際に *BRCA1, BRCA2* の遺伝学的検査もコンパニオン診断として保険収載された。さらに2020年4月には一定の条件を満たした乳癌、卵巣癌既発症者に対する遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診断を目的とした *BRCA* 遺伝学的検査として適応拡大、未発症の乳房や卵巣卵管を予防的に切除するリスク低減手術や健側・温存乳房に対する造影MRIサーベイランスも保険収載された。

本邦における HBOC 診療体制が整っていくにつれ、これまで遺伝診療部門で主に担っていた検査前の面談や情報提供、検査後のサーベイランスやリスク低減手術の意思決定支援に、がん診療に関わる診療科のスタッフも関わる事になる。一方、こうした検査の情報が知られてきたことで、遺伝性のがんの可能性について気に掛かる乳癌患者も増えてきた。本 BQ においては、本邦の乳癌における遺伝学的検査の適応について解説をするが、乳癌罹患者の約 2 割 -2 が遺伝学的検査の結果、HBOC の背景があると判明しており、残りの約 8 割の乳癌罹患者は明確な遺伝性の背景がなくても罹患していることも留意されたい。どのような乳癌患者に遺伝学的検査を推奨すべきか、その背景について理解し、がん診療に関わる医療者が、適切な情報提供を行い、検査を選ぶ患者の意思決定支援に関わることで、術後のフォローや未発症の家族の検診に繋げる必要がある。

◎解説

BRCA 遺伝学的検査を推奨される乳癌患者の臨床遺伝学的因子

① 血縁者がすでに BRCA1,2 遺伝子に病的バリエーションを持っていることがわかっている場合

HBOC は常染色体優性遺伝形式 (AD) をとる遺伝性腫瘍である。遺伝子は両親から 1 つずつ引き継ぎ同じ遺伝子を 1 組持っている。遺伝子解析の結果病的バリエーションを二つある片方の遺伝子上にもつ場合 (Heterozygote: ヘテロサイゴート)、そのバリエーションは両親のどちらかから来たと考える。BRCA に既知の病的バリエーションを有する HBOC の家系員では発症・未発症に関わらず、近親度に応じて同じ病的バリエーションを有している可能性がある。同じ病的バリエーションをもつ可能性は、第 1 度近親者で 1/2、第 2 度近親者で 1/4、第 3 度近親者で 1/8 の確率である。そのため第 1 度、第 2 度、第 3 度近親者までに BRCA1/2 の病的バリエーションを持っている血縁者がいる場合には、HBOC の可能性を考慮し、遺伝子検査の実施を検討する。

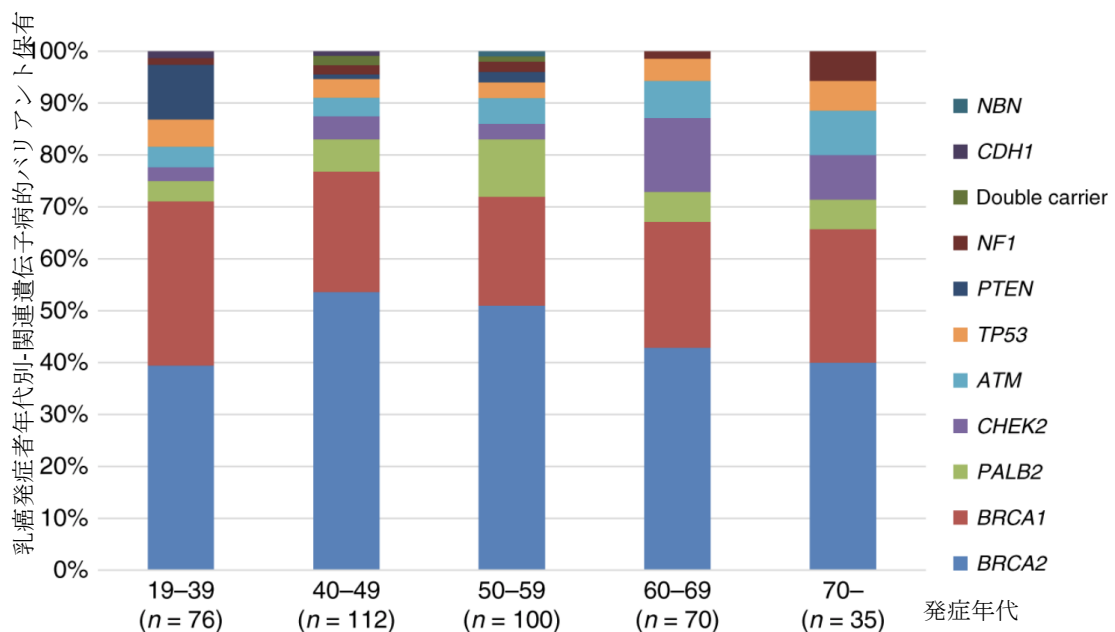
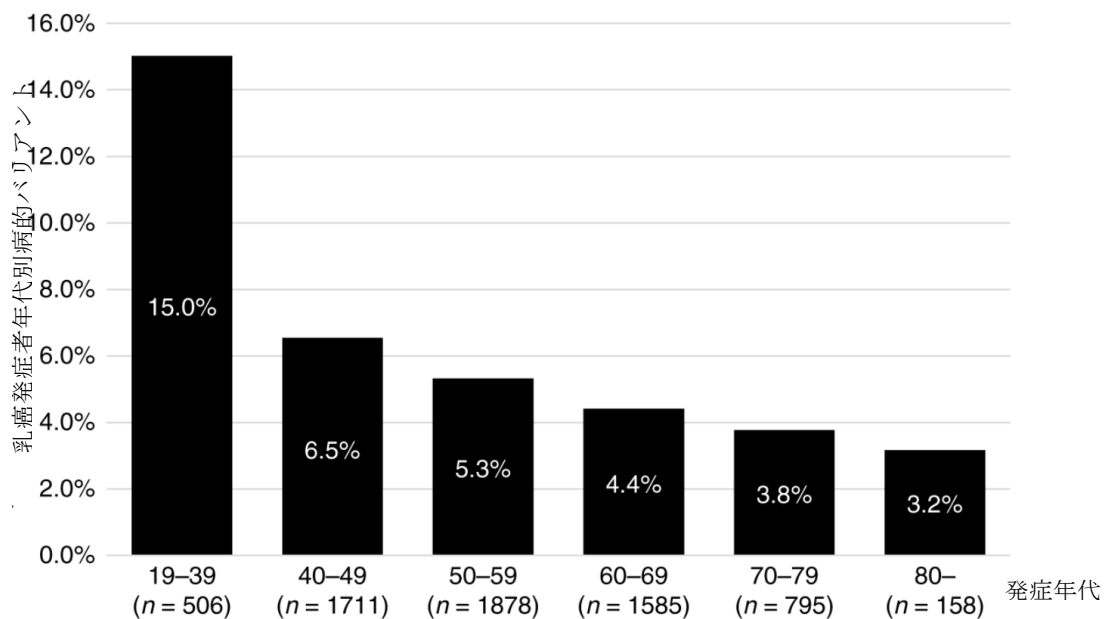
② 乳癌患者の臨床病理学的因子

(ア) 乳癌発症年齢

NCCN ガイドラインでは 2019 年まで詳細な遺伝学的リスク評価を行うべき対象を提示していたが、2020 年度版からこの項目が削除され、発症年齢の基準が 50 歳以下であったのが 45 歳以下に改訂されている。また日本人系統 830 家系の 944 名に BRCA1/2 遺伝子検査を実施したデータでは、127 例が BRCA1 遺伝子に、115 例が BRCA2 遺伝子に病的バリエーションが検出されている。⁻² 初発乳癌の発症年齢に関して BRCA1 病的バリエーション保有者と BRCA2 病的バリエーション保有者間には有意な差はなかったが、HBOC (BRCA1/2 病的バリエーション保有群) と BRCA1/2 遺伝子陰性群の平均発症年齢は、それぞれ BRCA1, 40.2 歳 (95%信頼区間 (CI) 38.15~42.25), BRCA2, 41.7 歳 (95%CI 39.71~43.70), 陰性 45.4 歳 (95%CI 44.54~46.26) であった。BRCA1 病的バリエーション保持群の乳癌発症年齢は、BRCA 陰性群に比べて有意に低く ($P < 0.001$)、また BRCA2 病的バリエーション保持群と BRCA 陰性群の間にも有意な差があった ($P = 0.004$)。⁻²

2018 年に Momosawa らが行った解析では、日本人の 7,093 人の乳癌女性と家族歴のない癌未発症の 60 歳以上の女性 11,260 人の対照群に BRCA1/2 遺伝子を含む乳癌関連遺伝子 11 遺伝子 (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, CHEK2, NF1, ATM, CDH1, NBN, STK11) の multi-gene panel(MGP)

1 検査を行った結果、病的バリエントを保有する割合は40歳未満で診断された集団の15.0%であり、診
 2 断時年齢が上がるにつれて有意に減少している（コクラン・アーミテージ検定、 $P = 1.50 \times 10^{-15}$ ）もの
 3 の、80歳以上で診断された乳癌患者の3.2%にも病的バリエントがあることが報告された。また70歳
 4 以上の病的バリエントが見つかった乳癌患者のうち約65%がBRCA1/2に病的バリエントを有して
 5 いた。⁻³



(イ) サブタイプ

BRCA1/2 遺伝子に病的バリエント保有する乳癌の特徴として、*BRCA1* 遺伝子病的バリエント保有者のうち 75.8%がトリプルネガティブタイプの乳癌 (TNBC) で、21.2%が Luminal タイプ、HER2 タイプが 2%、*BRCA2* 遺伝子病的バリエント保有者では、TNBC は 18.6%、Luminal タイプは 64.4%と報告がある。-2

(ウ) 性別 (男性乳癌)

Momozawa らの研究では、男性乳癌症例 53 例、一般男性の対照者 12,490 例についても比較解析を行っており、53 例中 13 例 (24.5%) の男性乳癌患者と 12,490 例中 129 例 (1.0%) の男性対照者において、*BRCA1/2* 遺伝子を含む乳癌関連遺伝子の病的バリエントを 75 同定している (フィッシャーの厳密検定, $P = 1.64 \times 10^{-14}$, $OR = 31.1$)。女性乳癌患者と比較すると男性乳癌患者の病的バリエントの頻度は有意に高く (フィッシャーの厳密検定, $P = 7.93 \times 10^{-6}$, $OR = 5.3$)、特に *BRCA2* の病的バリエントの保有率は男性乳癌と有意に関連していた (症例では 18.9%、対照群では 0.2%、フィッシャーの厳密検定, $P = 1.73 \times 10^{-16}$, $OR = 111.2$)。乳癌診断時年齢を、*BRCA2* に病的バリエントを有する男性乳癌患者と病的バリエントを有さない患者とで比較すると、病的バリエントを有する患者の方が、病的バリエントを有さない患者よりも乳癌診断時年齢が有意に高かった (平均 $\pm$ SD, 75.5 ± 5.8 歳) (63.3 ± 10.6 歳, t 検定, $P = 3.90 \times 10^{-5}$)。-3

(エ) 2 個以上の原発乳癌

BRCA1/2 の病的バリエント保有者の 2 個以上の原発乳癌患者の変異保有率は *BRCA1* に病的バリエントを保有する集団で、40%、*BRCA2* に病的バリエントを保有する集団で 18%のと報告がある。-2

③ 乳癌患者の血縁者 (第 3 度近親者) における臨床遺伝学的因子

Momozawa らの研究では、*BRCA* 遺伝子に病的バリエントをもつ乳がん患者は男性、女性の双方の家族歴において、第 2 度近親者までに、乳癌 (両側乳癌、進行期乳癌、トリプルネガティブ乳癌)、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、肝臓癌、骨癌、膀胱癌の家族歴がそれぞれ高かったことを示している。-3

本人の既往歴が条件に合致しない場合でも、第 3 度近親者までの家族歴は簡易的にでも確認できるような問診票などを外来で利用することも検討する。こうした血縁者の情報は、外来の初診時には明確に思い出せないことも多い。また家族歴は時間の経過とともに変わっていくため、見直されることが理想である。患者が術後のフォローで受診する際や、二次原発性乳癌を発症した場合など、家族の癌罹患歴も合わせて更新できれば、想定される遺伝性腫瘍の可能性にも変更が生じ、遺伝子検査を再検討される必要がでてくる。遺伝専門外来の介入や外来における定期的な家族歴の更新は可能な限り実践されたい。

④ PARP 阻害薬のコンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝子検査

本人発症年齢や家族歴が条件を満たさない場合でも PARP 阻害薬のコンパニオン診断として、*BRCA* 遺伝学的検査を実施することがある。PARP 阻害薬の 1 つ、オラパリブはがん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の場合に適応される。コンパニオン診断としての遺伝子検査の時期については、転移性乳癌の治療歴や本人の体調などから考慮すべきである。また、転移性前立腺癌や膵癌でも PARP 阻害薬のコンパニオン診断として、*BRCA* 遺伝学的検査が利

用される可能性がある。

コンパニオン診断として *BRCA* 遺伝子検査を実施する場合には、治療に影響する側面以外に、遺伝性腫瘍としてのサーベイランスや血縁者への影響についても可能な限り説明や資料を用意することや遺伝診療部門への連携ができるような体制で実施することが望ましい。

⑤ 癌組織プロファイリング検査 (CGP) で、*BRCA1/2* の生殖細胞系列の病的バリエーションが疑われる場合

NGS (Next Generation Sequencer: 次世代シーケンサー) を用いた CGP は治療方針の策定の補助に資する遺伝子変異の情報を出力するため主には腫瘍組織をもちいて数百にわたるがん関連遺伝子のゲノム情報を解析する。腫瘍組織には、後天的に生じたバリエーションが多く存在しているが、バリエーションの保有率によっては、生殖細胞系列として生まれ持ったバリエーションを保有していることが示唆されることもある。また CGP によっては、比較解析のために採血などで得た生殖細胞系列の細胞も解析しているものもある。それぞれの CGP の特徴を捉えた上での検査の実施、また CGP を介して得られたバリエーション情報の取り扱いについては、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言(改訂第2版)」も参照されたい。*BRCA1* 及び *BRCA2* については CGP でバリエーションが疑われた場合、生殖細胞系列での遺伝学的検査が推奨されている。再確認のための遺伝学的検査については、検査実施体制、遺伝診療部門へ紹介できるような連携体制を構築しておくことが望ましい。

⑥ その他注意事項など

遺伝性腫瘍の特徴として、血縁者が同様の易罹患性を有している場合でも浸透率の個人差や家系内の男女比や同胞数といった要素が影響し、見かけ上癌罹患率はいないと評価される場合もある。または核家族化や居住地域のばらつきから家族が一同に介して情報共有する機会は減っていくと考えられ、実際には罹患している家族がいる場合でも、本人にとっては不明、あるいは癌の家族歴がないと認識されている可能性がある(養子縁組等で生物学上の血縁者の情報がないといったケースもある)。これまで挙げたような条件に合致しない場合でも、癌罹患率が検査についての情報を知りたいと希望する場合には、遺伝診療部門への紹介をできるような体制づくりが望まれる。

◎キーワード

乳癌、*BRCA1/2*、遺伝学的検査

◎参考文献

- 1 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 1.2021, September 8, 2020
- 2 Arai, M., Yokoyama, S., Watanabe, C. et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. *J Hum Genet* 2018, Apr;63(4): 541-542.
- 3 Momozawa, Y., Iwasaki, Y., Parsons, M.T. et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* (2018) 9, 4083

<https://doi.org/10.1038/s41467-018-06581-8>

Eccles DM, Li N, Handwerker R, Maishman T, Copson ER, Durcan LT, Gerty SM, Jones L, Evans DG, Haywood L, Campbell I, Genetic testing in a cohort of young patients with HER2-amplified breast cancer. *Ann Oncol* 2016, 27(3) 467-73

乳癌 BQ2

BRCA 病的バリエーション保持者の乳癌根治手術・リスク低減手術に Nipple-sparing mastectomy(NSM)は推奨されるか？

◎ステートメント

BRCA 病的バリエーション保持者が乳癌根治手術・リスク低減手術を受ける場合、合理的な腫瘍学的選択肢として乳頭温存乳房切除術 (Nipple-sparing mastectomy : NSM) を検討することを推奨する。ただし、乳頭乳輪壊死、潜在性病変について考慮し、最終的に乳頭-乳輪複合体(NAC)切除・再建の可能性があることを話し合いのうえで決定することが望ましい。

◎背景

BRCA 変異を有する片側乳癌発症者に、対側のリスク低減乳房切除術を施行することにより、新規対側乳癌発症リスクは確実に減少する。対側のリスク低減乳房切除術の術式について、乳房切除術を行う BRCA 変異を有する女性は、手術時の年齢が一般的に若いと、NAC の温存が非常に重要であると考えられる。実際に予防切除では皮膚温存乳房切除術(skin-sparing mastectomy: SSM)よりも NSM の希望は多い¹⁾。そこで BRCA 変異保持者に対するリスク低減手術における NSM について検討する。

◎解説

①NSM の切除術式としての妥当性

乳癌患者に対する治療的 NSM について、2018 年版ガイドラインにおいては弱い推奨であり、腫瘍乳頭間距離が遠い症例に適応を限定すれば、根治性の低下は認められず、乳頭壊死、乳頭部再発、乳頭の偏位の可能性などに関するリスクを十分に説明のうえ実施することが望ましいとされる¹⁴⁾。局所領域および遠隔再発の割合は許容範囲内であるとする報告¹⁵⁾もあるが、エビデンスレベルの低い報告が多く、生命予後、局所再発、合併症、整容性について結論はでないとする総説がある¹⁶⁾。

一方、予防的 NSM について、Muller らは 19 報告 3716 例、経過観察 38.4 ヶ月の予防的 NSM を分析した。NAC 断端の前癌病変を含めた陽性率は 1.5%であり、NAC 以外の再発率は 0.2%、NAC 再発が 0.004%とし、経過観察期間が短いものの予防的 NSM は癌発生のリスクを増加させないようだと述べた²⁾。

Jakub らは 9 施設における 346 名 548 側の予防的 NSM をまとめた。BRCA1 変異を有する 201 名、BRCA2 変異を有する 145 名を含み、中央値および平均追跡期間はそれぞれ 34 ヶ月および 56 ヶ月で、予防的 NSM 後に同側乳癌は発生せず、両側予防 NSM 後にも乳癌は発生しなかった。BRCA1/2 変異キャリアのリスクモデルを用いた場合、予防的 NSM を行わなくても約 22 例の新規原発性乳癌が予想され、予防的 NSM は乳癌発生の有意な減少をもたらした、NSM は BRCA 陽性患者において乳癌の予防効果が高いと述べた³⁾。

Peled らは予防目的と治療目的の NSM について BRCA 陽性と陰性群をマッチさせた 212 側の NSM を分析し、予防 NSM 群では、BRCA 陽性の患者で乳頭 1 検体 (1.9%) に in situ がんが認められたの

に対し、陰性群では2検体(3.8%)に認め、平均経過観察51ヵ月で両群でも新たな癌は発生せず、NSMはBRCA陽性患者において腫瘍学的に安全な手技であると述べた⁴⁾。BigliaらもNSMは、短期経過観察において腫瘍学的安全性を損なう証拠がなく、許容可能な選択肢であると述べている⁵⁾。

予防切除を行った乳房の病理検索結果において悪性腫瘍が認められることがあり、Valeroらは310側の予防的NSMの中で、24側(7.7%)に潜伏癌があったと報告した⁶⁾。Manningらによると、63名の予防的NSMを受け、そのうち8名が原発乳管癌の偶発的診断を受けたと報告されている⁷⁾。

②切開線の選択・下垂乳房への対応

切開線は下溝線切開^{4, 8, 9, 10)}、下方縦切開^{8, 10)}、外側切開^{9, 10)}が代表的である。Freyらは予防的NSMでは下溝線(67%)と下方縦切開(15%)が多く、自家組織で内胸動静脈への血管吻合の場合は下方縦切開が好まれると述べた¹⁰⁾。Manningらは喫煙者、巨大乳房、下垂乳房をNSMの相対的適応外としている⁷⁾が、Gunnarssonらは巨大乳房症や乳房下垂症の患者の一部に前もってWise-patternアプローチによる乳房固定術を行い、3ヶ月後に下溝線瘢痕を用いた予防的NSMを行い、BMI中央値30kg/m²の22名44側に対して、再建失敗やNACの喪失もなく完了したと報告した¹¹⁾。

③NSMによる合併症

Mullerらは3716例の予防的NSMを分析し、全体の合併症率は20.5%で、NACの壊死率は8.1%、皮膚の壊死率は7.1%であった²⁾。Manningらによると、BRCA変異キャリア89名177側のNSMと一次再建が実施され、うち予防的NSMを受けた63名の患者では5名(6%)は、腫瘍学的またはその他の理由でNACの切除を必要とした。177側のうち13側(7.3%)でデブリードマンが必要で、6側(3.4%)ではエキスパンダーやインプラント抜去が必要であった⁷⁾。

NACの知覚について、van Verschuerらは経過観察27ヶ月での予防的NSM36側と健常群42側を触覚計であるSemmes Weinsteinモノフィラメントで評価し、NSM群で有意に低いとした⁸⁾。

van VerschuerらはSkin-sparing mastectomy (SSM)もしくはNSMと一次一期インプラント皮下留置再建の再手術率を調査し、経過観察中央値12年で143名中73名(51%)が再手術を受けたと報告した¹²⁾。

④患者のQOL

術後の満足度は高いとする報告が多く、SalibianらはBREAST-Qなどで評価して30歳未満の患者でも高い満足度を示すと報告した¹³⁾。

van Verschuerらは予防的SSM25名(経過観察65ヶ月)とNSM20名(経過観察27ヶ月)の満足度をBreast-QとHopwoodのボディイメージスケールと独自のNAC満足度調査で比較した。Breast-Qスコアは、乳房への満足度、アウトカムへの満足度においてSSM群で高い傾向だが有意差なく、ボディイメージとNAC満足度はNSM群とSSM群で同等であると報告した⁸⁾。

近年、見直されている一次一期インプラント皮下留置について、Casellaらによれば、予防的NSMと一次一期インプラント皮下留置を行った46例において高い満足度が得られた⁹⁾。一方、van Verschuerらは無細胞真皮マトリックス(ADM)を使用しないSSMもしくはNSMと一次一期インプラント皮下留

置再建の長期的な患者満足度、整容性を経過観察中央値 12 年で評価し、被膜拘縮などによる再手術有無で「乳房への満足度」「転帰への満足度」の有意差がなく、「整容性」は、再手術群ではスコアが有意に低いと述べた¹²⁾。

⑤費用

BQ1 で述べたように 2020 年から HBOC に対する乳房切除・再建の保険適応が認められたが、NSM は通常の乳房切除よりも高い点数が設定されている。

◎キーワード

リスク低減乳房切除術、乳房再建術、乳房温存乳房切除術 (Nipple-sparing mastectomy)

◎参考文献

- 1) Nagura N, Hayashi N, Takei J, et al. Breast reconstruction after risk-reducing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer*. 2020; 27:70–76
- 2) Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C, et al. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literature on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2018; 63: e6-e13.
- 3) Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population with BRCA Mutations A Multi-institutional Study. *JAMA Surg*. 2018; 153: 123–129
- 4) Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, et al. Total Skin-Sparing Mastectomy in BRCA Mutation Carriers. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:37–41
- 5) Biglia N, D'Alonzo M, Sgro LG, et al. Breast cancer treatment in mutation carriers: surgical treatment. *Minerva Ginecol*. 2016; 68: 548-56
- 6) Valero MG, Muhsen S, Moo TA, et al. Increase in Utilization of Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer: Indications, Complications, and Oncologic Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2020, 27: 344-351
- 7) Manning AT, Wood C, Eaton A, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *Br J Surg* 2015, 102: 1354-9
- 8) van Verschuer VM, Mureau MA, Gopie JP, et al. Patient Satisfaction and Nipple-Areola Sensitivity After Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Implant Breast Reconstruction in a High Breast Cancer Risk Population: Nipple-Sparing Mastectomy Versus Skin-Sparing Mastectomy. *Ann Plast Surg*. 2016; 77: 145-52.
- 9) Casella D, Di Taranto G, Marcasciano M, et al. Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with TiLoop® Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: A prospective study of long-term and patient reported outcomes using the BREAST-Q. *Breast*. 2018; 39: 8-13.
- 10) Frey JD, Salibian AA, Karp NS, Choi M. Comparing Therapeutic versus Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy: Does Indication Inform Oncologic and Reconstructive Outcomes? *Plast Reconstr Surg*. 2018; 142: 306-315.
- 11) Gunnarsson GL, Bille C, Reitsma LC, et al. Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant Reconstruction of the Large and Ptotic Breast: Is Preshaping of the Challenging Breast a Key to Success? *Plast Reconstr Surg*. 2017; 140: 449-454.

- 1 12) van Verschuer VMT, Mureau MAM, Heemskerk-Gerritsen BAM, et al. Long-term outcomes of bilateral
2 direct-to-implant breast reconstruction in women at high breast cancer risk. J Plast Surg Hand Surg. 2018;
3 52: 245-252.
- 4 13) Salibian AA, Bekisz JM, Frey JD, et al. Prophylactic nipple-sparing mastectomy in young previvors:
5 Examining decision-making, reconstructive outcomes, and patient satisfaction in BRCA+ patients under
6 30. Breast J 2020. 26: 971-975
- 7 14) 乳癌診療ガイドライン » 外科療法 » CQ3. 乳房再建を前提にした乳房全切除術において乳房皮膚また
8 は乳頭・乳輪の温存は勧められるか? <http://jbcsg.jp/guideline/2018/index/gekaryoho/cq-3/#b/>
- 9 15) Smith BL, Tang R, Rai U, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy in Women with Breast
10 Cancer. J Am Coll Surg. 2017;225:361-365.
- 11 16) Mota BS, Riera R, Ricci MD, et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast
12 cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD008932.
- 13

乳癌 BQ3

BRCA 病的バリエーション保持者の乳癌根治手術・リスク低減手術に再建術は推奨されるか？

◎ステートメント

BRCA 病的バリエーション保持者が乳癌根治手術・リスク低減手術を受けるにあたり、患者が乳房再建術を希望する場合は一次（同時）再建を実施することを推奨する。ただし、若年の対象者も多いことから、再建方法についてはそれぞれの整容性、合併症等を考慮し、話し合いのうえで決定することが望ましい。

◎背景

乳房再建術は 2006 年に自家組織再建、2013 年に人工物再建が保険適応となり、早期乳癌患者への確立した治療である。そして片側乳癌発症患者への対側のリスク低減乳房切除術・乳房再建術は 2020 年から保険適応となった。そこで BRCA 変異保持者に対する乳癌根治手術・リスク低減手術と併用した乳房再建術の実施について検討する。

◎解説

①乳房再建の適応・時期

遺伝子検査は適切な事前の遺伝子カウンセリングを受けた上で実施することができるが、その後のリスク低減手術は、通常、少なくとも若年成人（18～25 歳）の年齢範囲の後半まで延期されることが多く、患者の成熟度と自律性のレベルを考慮して、個々の患者に応じて考慮される¹⁾。対側手術の適応について、手術合併症のリスクが高い患者（肥満、喫煙者、糖尿病など）については慎重に判断する²⁾。

乳房再建術については十分に確立され、経験のある形成外科医が行えば安全に行うことができるため、リスク低減乳房切除術を選択する女性の大多数は、一次（同時）乳房再建を選択している³⁾。

②乳房再建の方法

切除術式として皮膚温存乳房切除術(skin-sparing mastectomy: SSM)、乳頭温存乳房切除術(nipple-sparing mastectomy: NSM)を選択されることが多く^{4, 5)}、再建対象としての皮膚欠損は少ない。両術式の詳細については BQ2 にゆずる。

乳房再建の術式は自家組織と人工物に大別される。自家組織は遊離皮弁や有茎皮弁による再建であり、より自然で長期の安定性があるが、入院期間、瘢痕増加、脂肪の厚みなどの点で若い世代には受け入れにくいことがある。一方で人工物は永久的なものではなく、拘縮などの変形や劣化による破損が起こりうること、きわめて稀ではあるが乳房インプラント関連大細胞型リンパ腫の報告があることを考慮する必要がある。若年成人においては将来の破損・拘縮を想定し、その際の人工物の入れ替え、自家組織への変更も視野にいたした治療方針を考える必要がある¹⁾。予防切除に伴う再建においては、多くの場合、両側手術となるため、人工物再建でも対称性を得やすく、その割合が高くなる⁴⁾。Muller らの 19 報告

をまとめた総説によれば、3716 例の予防的 NSM のうち 85%は人工物、15% は自家組織で再建されている⁶⁾。

人工物再建はエキスパンダーを挿入してスペースを確保したのちにシリコンインプラントに入れ替える二期再建が標準的であるが、皮膚欠損が少ないため、切除と同時にシリコンインプラントを挿入する一期再建も選択肢となる⁷⁾。また、特に中年以降で大きく下垂のある乳房では固定術を併用する術式も検討される⁸⁾。人工物を留置する層は大胸筋下(dual-plane もしくは submuscular)が一般的¹⁾で、近年、欧米では人工物の皮下留置が見直されている⁹⁾ものの、日本においてはガイドラインの推奨から外れている。自家組織のうち、穿通枝皮弁などの遊離皮弁再建を NSM と組み合わせる場合には切開線と吻合血管の検討が必要である。

③乳房再建の合併症

日本の予防切除のみの大規模統計はないが、治療的切除を含む人工物再建については国および学会での登録制で管理されている。2018 年の合併症全体は一次一期再建で 12%となり、うち抜去に至ったのが 2.2%、一次二期再建の一期目が 11.7%(抜去 2.7%)、二期目が 4.2% (抜去 0.6%) と報告されている¹⁰⁾。

自家組織について、治療的切除を含む腹部皮弁再建のメタ解析を行った Man らは 6 報告のプール解析から皮弁全壊死率は深下腹壁動脈穿通枝皮弁 (DIEP)(n=1920)で 2.0 %、遊離腹直筋皮弁 (TRAM)(n=3165)で 1.0%に生じ、腹壁弛緩は DIEP で 3.1%、TRAM で 5.9%に生じたと報告した¹¹⁾。

予防切除・再建に関する報告として、Frey らは 1212 例の NSM を治療目的と予防目的で比較し、治療目的群は感染、インプラント喪失、再建失敗、および漿液腫の発生率が予防切除群より有意に高く、乳房皮膚壊死、乳頭壊死の割合は同等とした¹²⁾。Yoshimura らは本邦での 10 例をまとめ、グレード 3 以上の重篤な有害事象はなく、再建を伴う予防切除術が安全に実施できると報告した¹³⁾。

一方、腫瘍学的な局所・領域再発率について、前述の Frey らは治療的 NSM では 2.0%、予防的 NSM では 0.1%と報告した¹²⁾。

④患者の QOL

Moberg らは自家組織再建と人工物再建の再建乳房に対する満足度を比較し、自家組織で満足度が高いとした⁴⁾。Kazzazi らは両側乳房切除と乳房再建を受けた患者を両側治療切除群、両側リスク低減切除群、併用 (片側治療切除+片側リスク低減切除) 群に分類し、併用群を *BRCA* 診断によりさらに分類し満足度を調べた。治療群、リスク軽減群、併用群の順でスコアが下がり、*BRCA* 遺伝子変異陽性の併用群で最も低いとして、リスク軽減手術を受ける患者にとって、術前の期待値の管理が重要であることを強調した¹⁴⁾。Salibian らは多職種によるカウンセリングによる包括的で継続的なサポートが必要であると述べている¹⁾。

⑤費用

2020 年から HBOC に対するリスク低減手術として片側乳癌発症患者への対側乳房のリスク低減乳房

切除再建術と卵巣癌発症患者への両側乳房のリスク低減乳房切除再建術は保険適応となっている。
HBOC と診断されても乳癌・卵巣癌未発症の場合のリスク低減乳房切除再建手術は保険の適用外であ
り自費診療での実施となる。その場合は各医療機関での倫理審査委員会などで承認を受けたうえで実施
する必要がある。

◎キーワード

リスク低減乳房切除術、乳房再建、乳房インプラント、皮弁

◎参考文献

- 1) Salibian AA, Frey JD, Choi M, Karp NS. BRCA Mutations in the Young, High-Risk Female Population: Genetic Testing, Management of Prophylactic Therapies, and Implications for Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 141: 1341-1350.
- 2) Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy(CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Annals of Surgical Oncology*. 2016; 23: 3100-3105
- 3) Baildam AD. Current knowledge of risk reducing mastectomy: Indications, techniques, results, benefits, harms. *Breast*. 2019; 46: 48-51.
- 4) Moberg IO, Schou Bredal I, Schneider MR, et al. Complications, risk factors, and patients-reported outcomes after skin-sparing mastectomy followed by breast reconstruction in women with BRCA mutations. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018; 52: 234-239.
- 5) Victorien M T van Verschuer, Marc A M Mureau, Jessica P Gopie, et al. Patient Satisfaction and Nipple-Areola Sensitivity After Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Implant Breast Reconstruction in a High Breast Cancer Risk Population: Nipple-Sparing Mastectomy Versus Skin-Sparing Mastectomy. *Ann Plast Surg*. 2016; 77: 145-52.
- 6) Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C, et al. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literature on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2018; 63: e6-e13.
- 7) Victorien M T van Verschuer, Marc A M Mureau, Bernadette A M Heemskerk-Gerritsen, et al. Long-term outcomes of bilateral direct-to-implant breast reconstruction in women at high breast cancer risk. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018; 52: 245-252.
- 8) Gunnarsson GL, Bille C, Reitsma LC, et al. Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant Reconstruction of the Large and Ptotic Breast: Is Preshaping of the Challenging Breast a Key to Success? *Plast Reconstr Surg*. 2017; 140: 449-454.
- 9) Casella D, Di Taranto G, Marcasciano M, et al. Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with TiLoop(®) Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: A prospective study of long-term and patient reported outcomes using the BREAST-Q. *Breast*. 2018; 39: 8-13.
- 10) 日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会. 2019年度 乳房再建用エキスパンダー/インプラント年次報告と合併症について. <http://jopbs.umin.jp/medical/guideline/docs/gappeisho2019.pdf>

(accessed 2020. 9. 1)

- 11) Man LX, Selber JC, Serletti JM. Abdominal wall following free TRAM or DIEP flap reconstruction: a meta-analysis and critical review. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:752-64.
- 12) Frey JD, Salibian AA, Karp NS, Choi M. Comparing Therapeutic versus Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy: Does Indication Inform Oncologic and Reconstructive Outcomes? *Plast Reconstr Surg.* 2018; 142: 306-315.
- 13) Yoshimura A, Okumura S, Sawaki M, et al. Feasibility study of contralateral risk-reducing mastectomy with breast reconstruction for breast cancer patients with BRCA mutations in Japan. *Breast Cancer.* 2018; 25: 539–546
- 14) Kazzazi F, Haggie R, Forouhi P, et al. A comparison of patient satisfaction (using the BREAST-Q questionnaire) with bilateral breast reconstruction following risk-reducing or therapeutic mastectomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018; 71: 1324-1331.

乳癌 CQ1

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌既発症者において健側乳房のリスク低減乳房切除術(CRRM)は推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者において、健側乳房のリスク低減乳房切除術(CRRM)を条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：中、推奨のタイプ：条件付き推奨、合意率：100%(12/12)】

◎推奨文

本ガイドラインで実施したメタアナリシスの結果から、BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者における CRRM が健側乳房の乳癌発症リスクを低減させることは確実と言える。一方で生存率の改善効果に関しては、RRSO の影響を受けたエビデンスが多く、不確実性が残る。CRRM を提案する際はエビデンスの不確実性を考慮するとともに、価値観の多様性に配慮し、本人だけでなく家族も含めた協働意思決定が重要である。また CRRM の実施に際しては患者と医療者の協働意思決定が極めて重要であり、これらを実践できる遺伝カウンセリング含む体制が整っている、保険診療での実施基準を満たす施設で行うべきである。

解説文

1. CQ の背景

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌既発症者において、対側乳癌発症リスクは乳癌の診断後 20 年までに BRCA1 では 40%、BRCA2 では 26%と報告されている¹⁾。これらの対象者の健側乳房に対する医学的介入の選択肢は、サーベイランスと健側乳房のリスク低減乳房切除術(CRRM)である。卵巣癌は早期発見が難しく、適切なサーベイランスが確立されていないこともあり、欧米の各ガイドラインではリスク低減手術の推奨度が高い。一方、乳癌についてはサーベイランスが機能するため、CRRM の実施について当事者にどのように説明し、意思決定をすることが適切であるかは難しい問題である。また 2020 年 4 月より CRRM は一定の施設基準を満たす医療機関において保険診療として実施することが可能になったため、実臨床の場でこの問題に直面する機会が増えている。

2. アウトカムの設定

本 CQ では健側乳房のリスク低減手術実施と非実施の 2 群間で、「乳癌発症リスクの低減効果」「OS (全生存期間)」「合併症」「費用」「患者の満足度」「患者の意向」を評価した。

3. 採用論文

「乳癌発症リスクの低減効果」に関しては 13 編 (ハンドサーチによる追加 4 編含む) の論文を採用し、そのうち 4 本の論文²⁻⁵⁾を用いて定量的なシステマティックレビュー (メタアナリシス) を行った (図

1) その他の採用論文は「乳癌全生存期間」11 編（ハンドサーチによる追加 3 編含む）、「合併症」7 編、「費用対効果」1 編、「患者の満足度」11 編（ハンドサーチによる追加 3 編含む）、「患者の意向」は 1 編であり、これらについては定性的システマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックビューの結果

① 乳癌発症リスクの低減効果

メタアナリシスの結果、対側乳癌発症については、RR: 0.07(95%IC: 0.02-0.23, $p < 0.00001$)の結果となり、有意な対側乳癌発症リスクの低減効果を示した(図 1)。しかし、統計学的異質性は中等度であることに注意が必要である ($I^2=66\%$)。また Funnel plot の分布からは出版バイアスの可能性も否定できない結果となった。

今回のメタアナリシスでは RRSO についての調整を行わずに解析を行っている。理由としては RRSO の調整を行っている論文が 1 本しかないことと、別の CQ にて RRSO の乳癌発症に対する影響を検討していることを考慮したためである。以上の理由から、エビデンスの確実性は強とした。

② 全生存期間 (Overall survival: OS)

CRRM による OS の改善効果を報告した論文が 3 編^{2,3,5)}、効果なしとしたものが 3 編^{4,7,8)}であった。OS はあらゆる原因の死亡もイベントとして扱われるため、卵巣癌を発症している場合には乳癌以外のイベントにより OS が規定される可能性も十分に考慮する必要がある。このような背景がある中で、ほとんどの研究で RRSO の交絡因子の調整がされていないことが OS について検討する上で大きな問題となる。調整をした研究では、全死亡率が CRRM+RRSO 群で 7%と CRRM 群で 12%であったが、統計学的有意性の検証は行われていない²⁾。以上の理由からエビデンスの確実性は弱とした。

③ 合併症

今回採用した論文では、合併症として CRRM が直接的に起因する術後合併症（感染・疼痛・seroma などの術後合併症、再手術率など）や QOL に関するもの（ボディイメージ、精神面への影響）など多岐に渡るアウトカムが含まれており、非一貫性が非常に大きい。またアウトカム毎に調査する時期やフォローアップ期間にばらつきが大きく、評価の統一も困難である。加えて CRRM の選択は患者本人によるため、選択バイアス・実行バイアスが大きく、行われている術式についても乳房再建の有無なども統一されていない。更には今回の採用論文には *BRCA* 病的バリエーションの有無が明らかではない対象を含むものが複数あり、以上の理由からエビデンスの確実性は非常に弱とした。

④ 費用対効果

該当する論文は 1 本のみで、CRRM とサーベイランスでコストの比較を検討している。その効果指標に増分費用効果比(ICER: 1QALY(質調整生存率)を改善するために必要となる追加費用)が用いられており、*BRCA* 病的バリエーション保有者では CRRM の費用対効果の改善が認められている⁹⁾。しかしながら、日本の医療制度と異なる環境下での検討であることから、この結果を日本に外挿することはできない。以上の理由からエビデンスの確実性は非常に弱とした。

⑤ 患者の満足度

採用された論文の多くは *BRCA* 病的バリエーションを有さない対象も含んでおり、サンプルサイズも小さい。評価基準が QOL、ボディイメージ、セクシャリティなど多岐にわたる。非直接性、バイアスリスク、非一貫性はいずれも大きく CRRM が患者満足度に与える影響について結論づけることは困難である。以上の理由からエビデンスの確実性は非常に弱とした。

⑥ 患者の意向

該当論文は *BRCA1/2* 遺伝子に病的変異を有する乳癌患者における CRRM に対する日本人の意向調査の 1 本のみであった¹⁰⁾。対象者の 22.5% が今後 CRRM を受けたいという希望を持っていると報告されているが、CRRM が保険収載される前の調査であることに注意が必要である。以上の理由からエビデンスの確実性は非常に弱とした。

5. システマティックレビューのまとめ

CRRM による乳癌発症リスクの低減効果については RRSO による影響を調整した研究がほとんどないながらも、そのリスク低減効果は今回行われたメタアナリシスの結果よりほぼ確実であると考えられるため、確実性は「強」とした。一方、OS については RRSO の影響は大きいと判断されるため、十分なエビデンスがあるとは言えず、今回の検討では不確実性が残る。費用対効果については海外の研究のみであり、更なる検討が必要である。合併症、患者の満足度については、それぞれの評価尺度が研究ごとに大きなばらつきを認めており、非一貫性が大きいため結論を出すことができない。患者の意向については日本からの研究報告であるが、CRRM が保険収載される前の調査であるために、現在の医療環境に即していない点を考慮して解釈する必要がある。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論・投票には、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳腺領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 1 名、患者・市民 2 名の 12 名が参加した。

① アウトカムの解釈について

本 CQ で取り扱う CRRM の妥当性に関する問題は、その優先性について概ね委員の中でほぼ一致する結果となった。望ましい効果は「中」(8 名)、「大きい」(3 名)という結果となった一方、望ましくない効果は「中」(3 名)、「小さい」(2 名)、「さまざま」(1 名)、「分からない」(6 名)と意見のばらつきが大きかった。このばらつきについては合併症、満足度、セクシャリティなどの様々な評価項目が採用されていることで非一貫性が大きいことも要因であったが、CRRM に対する立場(医療者か当事者か)によっても望ましくない効果の捉え方が異なる点も共有された。

今回採用された論文の中にランダム化比較試験はなく、また今後も実施することは実質的に不可能である。またリスク低減手術を選択する場合、RRSO は行わず CRRM のみ行うことは少ないであろうと予想され、RRSO の影響を調整した OS のデータは今後も出すことはできないであろうという意見が交

わされた。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

エビデンスの確実性については、「弱」(2名)、「中」(10名)であった。CRRMによる乳癌発症リスク低減効果についてはメタアナリシスを行った結果、ほぼ確実であると判断したが、一方、直接的なOSへの影響を評価できるエビデンスが不足していることが「中」を選んだ理由として挙げられた。またBRCA1とBRCA2の間で明らかにサブタイプが異なるため、それぞれを分けて考える必要があるということも重要なポイントとして指摘が挙げた。

③ 患者の価値観や意向はどうか

「重要な不確実性またはばらつきあり」(4名)、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」(8名)の結果であり、価値に関する方向性を一致させることの難しさが示された。また、当事者からは乳癌発症への不安と乳房の喪失感の間で生じる葛藤についても言及され、価値観や意向に一個人の中でも一貫性を持つことの難しさが共有された。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス(患者にとっての正味の利益)

この項目は本CQの投票の中で最も意見が分かれる結果となった。「介入も比較対照もいずれも優位ではない」(1名)、「おそらく介入が優位」(7名)、「介入が優位」(1名)、「さまざま」(1名)、「分からない」(1名)であった。OSに対するCRRMの直接的な効果をRRSOの影響を調整して検証できない点が重要な論点となった。望ましい効果がOSであるか、あるいは健側乳房の乳癌発症予防なのかによってもバランスの評価は大きく異なるため、見解の統一を図ることが難しいと考えられた。一方、望ましくない効果についても評価項目が多岐にわたることも見解のばらつきの一因と考えられた。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果については、そのアウトカムのばらつきが反映され、12名中11名が「さまざま」に投票した。容認性は、「おそらく、はい」(7名)、「さまざま」(5名)であった。実行可能性は、「おそらく、はい」(4名)、「はい」(7名)、「さまざま」(1名)であった。CRRMは保険診療の中で実施可能となったが、実施には一定の施設基準を満たすことが必須であり、このような観点から全ての委員が「はい」を選択できなかったが見解は概ね一致した。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、「BRCA病的バリエーションを有する乳癌既発症者において健側乳房のリスク低減乳房切除術(CRRM)は推奨されるか？」について討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：

BRCA病的バリエーションを有する乳癌患者において、健側乳房のリスク低減乳房切除術(CRRM)を条件付きで推奨する。

12名全員の一致で推奨草案を支持し、採用が決定した。本ガイドライン作成にあたっては、RRSOが及ぼすOSへの影響を排除して解析することが出来ないためにOSに関するメタアナリシスが行っていない。OSにはリスク低減手術による発症予防効果と再発した後に行われる薬物療法の効果が影響する。*BRCA1*と*BRCA2*では発症する乳癌のサブタイプの違いは顕著であり、ホルモン感受性の違いにより使用可能な薬剤が異なる。またこれらの薬剤の適応の有無により予後に大きな影響を与えることが明らかであるため、この遺伝子の違いに配慮した検討を今後必要とするという意見が重要なポイントとして挙げられた。また2020年4月よりCRRMは保険収載されたが、その実施には一定の施設基準が設けられているため、今回の実施に係る条件としてこの基準を付記した。健側臓器の予防切除という特殊性から、本介入を検討する際は患者や家族の価値観を尊重し、患者と医療者間での十分な協働意思決定が必要であると考えられた。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

NCCN、ASCO、ESMOいずれも*BRCA*病的バリエントを保有しない乳癌患者に比較して乳癌発症リスクが高いことを踏まえた十分な説明をしたうえで、考慮し得る選択肢であるとして記載されている。

8. 今後のモニタリング

日本において2020年4月以降、*BRCA1/2*病的バリエント保有者においてCRRMが保険収載されたことにより、今後CRRMの実施数が増えることが予想される。現時点でのエビデンスには不足する情報は多く、特にCRRM後の全生存期間に関しては、引き続きモニタリングが必要である。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

- 1) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risk of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-2416.
- 2) Evans DG, Ingham SL, Baidam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with *BRCA1/2*-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 140: 135-142.
- 3) Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *brca1/2* mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015; 136(3): 668-677.
- 4) van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005; 93(3): 287-92.
- 5) Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014; 348: g226.
- 6) van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *British Journal of*

Cancer. 2005; 93(3): 287-292.

7) Brekelmans CTM, Seynaeve C, Menke-Pluymers, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. Ann of Oncol. 2006; 17(3): 391-400.

8) Soenderstrup IMH, Laenholm AV, Jensen MB, et al. Clinical and molecular characterization of BRCA-associated breast cancer: results from the DBCG. Acta Oncologica. 2018; 57(1): 95-101.

9) Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J, et al. Cost-Effectiveness of Contralateral Prophylactic Mastectomy Versus Routine Surveillance in Patients With Unilateral Breast Cancer. 2011; 29(22): 2993-3000.

10) 犬塚真由子, 渡邊知映, 桑山隆志, 他. BRCA1/2 遺伝子に病的変異を有する乳癌患者における対側リスク低減乳房切除術に対する意向調査. 乳癌の臨床. 2019; 34(3): 251-257

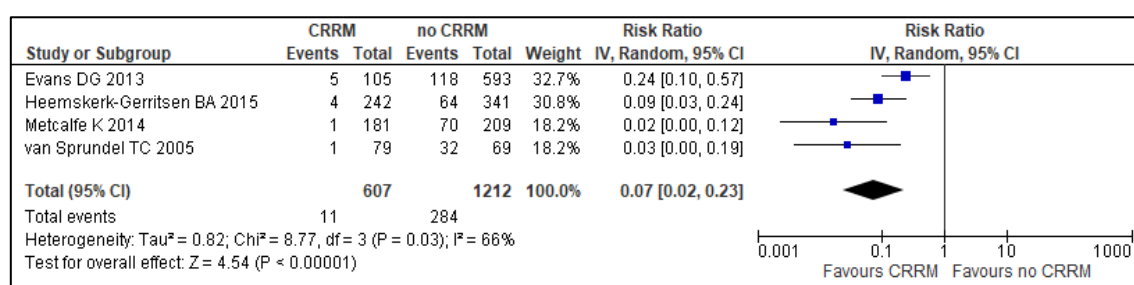


図1 BRCA 病的バリエーションを有する乳癌既発症者における CRRM による健側乳房のリスク低減効果に関するメタアナリシス (BRCA1/2 の区別なし)

参考資料

文献検索式 (Web掲載)

エビデンス総体評価シート (Web掲載)

SRレポート (Web掲載)

Evidence to decision フレームワーク (Web掲載)

乳癌 CQ2

乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーションの保持者において両側乳房のリスク低減乳房切除術(BRRM)は推奨されるか？

◎推奨

乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーションの保持者において、両側乳房のリスク低減乳房切除術(BRRM)を条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：中、推奨のタイプ：当該介入条件付推奨、合意率：100%(13/13)】

◎推奨文

本ガイドラインで実施したメタアナリシスの結果から、乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーションの保持者における BRRM が両側乳房の乳癌発症リスクを低減させることは確実と言える。一方で生存率の改善効果に関しては、RRSO の影響を受けたエビデンスが多く、不確実性が残る。BRRM を提案する際はエビデンスの不確実性を考慮するとともに、価値観の多様性に配慮し、本人だけでなく家族も含めた協働意思決定が重要である。また BRRM の実施に際しては患者と医療者の協働意思決定が極めて重要であり、これらを実践できる遺伝カウンセリングを含む体制が整っている、保険診療での実施基準を満たす施設で行うべきである。

解説文

1. CQ の背景

乳癌未発症の *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者において、80 歳までの乳癌累積罹患リスクは約 70% と報告されている¹⁾。これらの対象者に対する選択肢は、サーベイランスと両側乳房のリスク低減乳房切除術(BRRM)である。卵巣癌は早期発見が難しく、適切なサーベイランスが確立されていないこともあり、欧米の各ガイドラインではリスク低減手術の推奨度が高い。一方、乳癌についてはサーベイランスが機能するため、BRRM の実施について当事者にどのように説明し、意思決定をすることが適切であるかは難しい問題である。また 2020 年 4 月より一定の施設基準を満たす医療機関において HBOC 診療を保険診療として実施することが可能になったが、BRRM の実施は卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌の既発症者に限定されており、これらが発症していない場合には依然として自費診療の中で行う必要がある。

2. アウトカムの設定

本 CQ では両側乳房のリスク低減手術実施者と非実施の 2 群間で、「乳癌発症リスクの低減効果」「OS (全生存期間)」「合併症」「費用」「患者の満足度」「患者の意向」を評価した。

3. 採用論文

「乳癌発症リスクの低減効果」に関して 19 編(ハンドサーチによる追加 7 編含む)の論文を採用し、

そのうち 6 編の論文²⁻⁷⁾を用いて定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行った。その他の採用論文は「乳癌全生存期間」8 編、「合併症」8 編、「費用対効果」10 編（ハンドサーチによる追加 5 編含む）、「患者の満足度」10 編、「患者の意向」は該当論文なしであり、これらについては定性的システマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

① 乳癌発症リスクの低減効果

BRCA1 および *BRCA2* を合わせて解析した結果では、相対危険度(RR)は 0.05(95%CI: 0.02-0.15, $p < 0.00001$)であった(図 1)。統計学的な異質性は中等度であった ($I^2=67\%$)。また *BRCA1* および *BRCA2* を分けて解析しても、前者では RR:0.07(95%CI: 0.02-0.28, $p=0.0002$)、後者では RR:0.05(95%CI: 0.01-0.20, $p < 0.0001$)であり、二つの遺伝子の違いによる差はほとんどないことが示された(図 2、3)。ただし、いずれの検討においても Funnel plot により出版バイアスが否定できない結果には注意が必要である。しかしながら、各研究や今回のメタアナリシスを通して乳癌発症リスク低減効果は一貫しており、エビデンスの確実性は強とした。

② 全生存期間 (Overall survival: OS)

OS を検討している論文ではサーベイランス群と比較して BRRM 群で予後を改善する傾向を示す報告はあるものの、多くの論文で RRSO が行われている対象者が含まれている。Heemskerk-Gerritsen らの報告によると、死亡率に関する検討ではサーベイランス群に対して BRRM 群は HR 0.20(0.02-1.68: 95% CI)であった²⁾。また Ingham らの報告によると、生存率に関する検討ではサーベイランス群に対して BRRM のみ行われている群では HR 0.25(0.03-1.81: 95% CI)であった³⁾。いずれも予後を改善する傾向を示しているが有意差は認められていない。また多くの研究で多変量解析が行われておらず、RRSO などの交絡因子の調整がされていないことが重要な点である。更に、BRRM の選択は患者本人の意思によるものであり、この点でも選択・実行バイアスが大きくなると考えられる。このような理由からエビデンスの確実性は弱とした。

③ 合併症

研究ごとにアウトカムが大きく異なっており、手術関連の合併症、body image、満足度、health-related QOL など多岐にわたる。手術関連の合併症の報告では、30 日以内の術後早期合併症が 51.6%に認められ、部分的な皮弁壊死が 29.9%と最多であり、続いて創感染(17.0%)、血腫形成(8.1%)、seroma(7.6)に認められている。30 日以降では感染症が 9.9%に認められた。また再建が行われている症例ではインプラント関連の合併症(被膜拘縮、感染あるいは皮弁壊死によるインプラント抜去など)が 29.8%、自家組織再建関連の合併症(再手術、皮弁の部分または全壊死など)は 58.3%と報告されている⁸⁾。

満足度の観点から報告では RRM+一次乳房再建を行った 61 名(BRRM 40 名、CRRM 21 名)を対象にアンケート調査を行ったところ、満足度は高い意見が多く(形:74%、サイズ:76%、対称性:67%など)、手術について後悔しているかという質問に対しては全員が No を選び、同様の術式をまた選びたいかという質問について全員が Yes を選んでいた⁹⁾。このようにアウトカムに統一性がなく、ほとんどの研究

が BRRM を実施した患者の単アーム研究であることからエビデンスの確実性は非常に弱とした。

④ 費用対効果

日本から 1 編、Yamauchi らの報告があり、35 歳で RRM を実施、45 歳で RRSO を実施する設定で検討されているが、*BRCA1* では RRM+RRSO を、*BRCA2* では RRM を行うことが最も優れた費用対効果があることを示した¹⁰⁾。ただし、この研究では Markov モデルを解析に用いているが、その際に用いられているデータは全て日本のデータではないことが limitations になっている。海外の論文も概ね BRRM による良好な費用対効果があることを示唆する結果を報告しているが、各研究ごとに評価基準や比較対象に一貫性がないことからエビデンスの確実性は非常に弱とした。

⑤ 患者の満足度

対象集団に *BRCA* 病的バリエーションを確認していない対象者を含むものが複数含まれる。研究ごとに満足度の評価項目が異なり、body image、QOL、health-related QOL、cancer anxiety などが選択されている。BRRM を行った患者を対象とした研究のシステマティックレビューが報告されており、この中で BRRM の結果について対象者の 70% が満足し、実施に対する決断についても高い満足が得られている(84-100%)。その他、Psychosocial well-being(72%)、body image(66%)、sexual well-being(62%)といずれも良好な満足度を示している。最も重要な点は対象者の 95% が BRRM の実施について後悔していない点である¹¹⁾。しかし、このような満足度に関しては BRRM を選択していること自体、患者本人の意思によるものであり、ランダム化をされたものではない。このように非直接性、選択・実行バイアス、非一貫性も大きいことエビデンスの確実性は非常に弱とした。

⑥ 患者の意向

スクリーニングによって採用された論文はなく、エビデンスの確実性は非常に弱とした。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

BRRM による乳癌発症リスクの低減効果については、今回行われたメタアナリシスよりほぼ確実であると考えられるため、確実性は強とした。OS については RRSO の影響を十分に調整した研究がないため十分なエビデンスがあるとは言えず、今回の検討では結論を出すことができない。費用対効果については概ね BRRM による良好な効果を示す傾向であった。合併症、患者の満足度については、それぞれの評価尺度が研究ごとに大きなばらつきを認めており、非一貫性が大きいために結論を出すことができない。患者の意向については該当する論文はなかった。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論・投票には、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳腺領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 1 名、患者・市民 3 名の 13 名が参加した。

① アウトカムの解釈について

本 CQ を優先事項と考えるかについての投票では、「おそらく、はい」(11 名)、「はい」(1 名)となり、委員の中での認識はほぼ一致した。望ましい効果については、12 名が「中」に投票した。乳癌発症予防効果の認識はほぼ一致しているが、全生存率の改善効果のデータに乏しい点が反映される結果となった。一方、望ましくない効果については、「さまざま」(11 名)、「分からない」(2 名)と委員の中でも意見のばらつきが大きかった。卵巣癌既往の有無によって望ましくない効果が与える当事者への影響は決して同等ではないであろうという意見が委員の中でも共有された。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

エビデンスの確実性については、「弱」(3 名)、「中」(10 名)であった。システマティックレビューで検索された論文は、BRRM の対象者の中に卵巣癌既往のある者が含まれていないか、あっても数%程度であり、今回の検討からは卵巣癌既往者に対する BRRM のエビデンスに大きな不確実性があることが指摘された。

③ 患者の価値観や意向はどうか

患者の意向に該当する論文は抽出されなかったため、患者の満足度について検討が行われた投票では「重要な不確実性またはばらつきあり」(7 名)、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」(6 名)であった。当事者からは BRRM によって大きな安心感を得られることは理解できる一方で、いざ手術となるとやはり躊躇する気持ちがでること、また同じ家族の中でも共通の価値観を持っているとは限らないという率直な意見もあった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス (患者にとっての正味の利益)

効果のバランスは、「おそらく介入が優位」(10 名)、「介入が優位」(1 名)、「さまざま」(2 名)であった。癌になりたくないという当事者にとって BRRM は発症予防という観点からは非常に重要であるという意見があり、委員の中でも効果のバランスとして益が上回るという意見が共通の認識であった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果については、「おそらく介入が優位」(12 名)、「介入が優位」(1 名)と見解がほぼ一致した。日本人データを用いた研究も存在し、費用対効果に優れることは確かであろうという認識で一致した。容認性については、「おそらく、はい」(8 名)、「はい」(1 名)、「さまざま」(4 名)となった。HBOC 診療に関わる医療者には BRRM が理解可能な医療行為であっても、各施設の倫理委員のような第三者の立場には共通認識が得られない可能性もあるとの指摘があった。実行可能性については、「おそらく、いいえ」(1 名)、「おそらく、はい」(10 名)、「はい」(2 名)であった。保険診療の中で行うには一定の施設基準を満たしており、かつ卵巣癌既往があることが必要条件となっており、この点を踏まえた投票結果となった。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、「乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエントの保持者において両側乳房のリスク低減乳房切除術 (BRRM) は推奨されるか？」について討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：

乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者において、両側乳房のリスク低減乳房切除術(BRRM)を条件付きで推奨する。

13 名全員の一致で推奨草案を支持し、採用が決定した。パネル会議で指摘された重要なポイントとして、卵巣癌既往のある対象についての BRRM のエビデンスが乏しい点が挙げられた。卵巣癌を先に発症している場合に、その予後の悪さ、再発への配慮などから乳癌発症予防まで及ばないことも考えられる。一方では、PARP 阻害剤の登場により長期予後も見込めるようになったことから、今後は卵巣癌既往のある BRRM についての議論も深めていく必要がある。BRRM も CRRM 同様に *BRCA1* と *BRCA2* を分けた検討が今後必要となるという重要な点が指摘された。また 2020 年 4 月より卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌既発症者に対する BRRM は保険収載されたが、その実施には一定の施設基準が設けられているため、今回の実施に係る条件としてこの基準を付記した。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

NCCN、ASCO、ESMO いずれも *BRCA* 病的バリエントを保有しない乳癌患者に比較して乳癌発症リスクが高いことを踏まえた十分な説明をしたうえで、考慮し得る選択肢であるとして記載されている。

8. 今後のモニタリング

BRRM の対象は二つの場合を想定する。一つは卵巣癌の罹患歴のない乳癌未発症者、もう一つは卵巣癌の既往のある乳癌未発症者である。今回のシステマティックレビューで検索された論文の対象のほとんどは卵巣癌・卵管癌既往者は含まれていない。そのため、後者における BRRM の効果については不確実性が残っており、更に検討が必要である。そのため卵巣癌の既往の有無に分けて、今後のモニタリングが必要である。

9. 外部評価結果の反映

10. 採用論文

- 1) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risk of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-2416.
- 2) Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol*. 2013; 24(8):2029-2035.
- 3) Ingham SL, Sperrin M, Baidam A, et al. Risk-reducing surgery increases survival in *BRCA1/2* mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 142: 611-618.
- 4) Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer

Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. J Clin Oncol; 22(6): 1055-1062.

5) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Breast cancer after prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Eng J Med. 2001; 345(3): 159-164.

6) Skytte AB, Crüger D, Gerster M, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. Clin Genet. 2011; 79: 431-437.

7) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of Risk-reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Morality. JAMA. 2010; 304(9): 967-975.

8) Arver B, Isaksson K, Atterhem H, et al. Bilateral Prophylactic Mastectomy in Swedish Women at High Risk of Breast Cancer: A National Survey. Ann of Surg. 2011; 253(6): 1147-1154.

9) Isern AE, Tengrup I, Loman N, et al. Aesthetic outcome, patient satisfaction, and health-related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction. J Plast reconstr Aesthet Surg. 2008; 61(10): 117-87.

10) Yamauchi H, Nakagawa C, Kobayashi M, et al. Cost-effectiveness of surveillance and prevention strategies in BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer. 2018; 25: 141-150.

11) Razdan SN, Patel V, Jewell S, et al. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patients-reported outcomes. Qual Life Res. 2016; 25: 1409-1421.

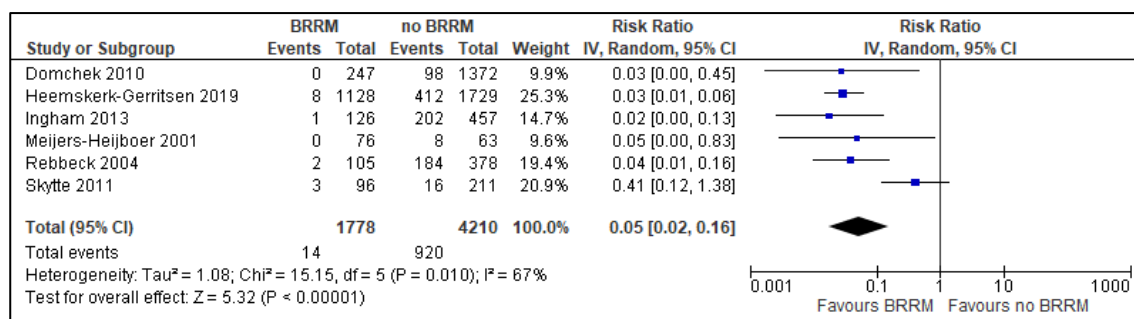


図1 乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーションの保持者における BRRM の乳癌発症リスク低減効果に関するメタアナリシス (*BRCA1/2* の区別なし)

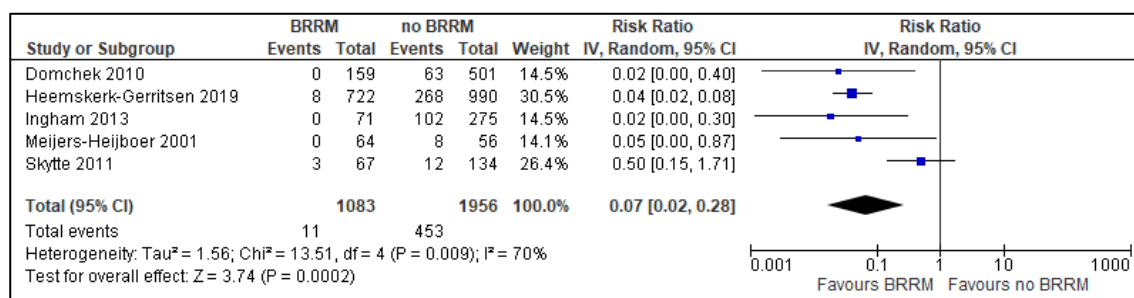


図2 乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーションの保持者における BRRM の乳癌発症リスク低減効果に関するメタアナリシス (*BRCA1*)

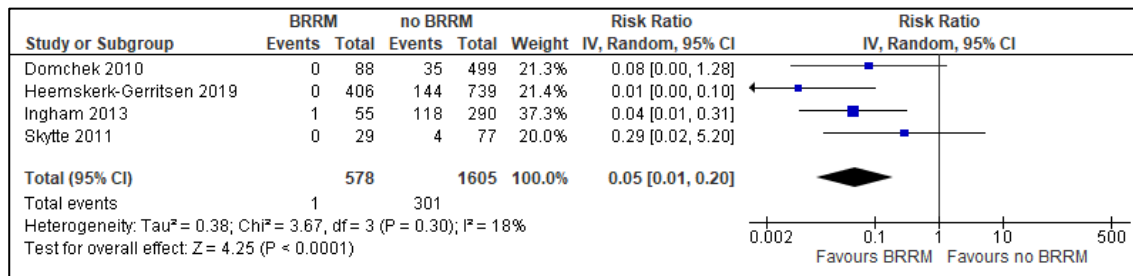


図3 乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーションの保持者における BRRM の乳癌発症リスク低減効果に関するメタアナリシス (*BRCA2*)

参考資料

文献検索式 (Web 掲載)

エビデンス総体評価シート (Web 掲載)

SR レポート (Web 掲載)

Evidenceto decision フレームワーク (Web 掲載)

乳癌 CQ3

BRCA 病的バリエントを有する乳癌患者において、乳房温存療法は推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエントを有する乳癌患者において、残存乳房照射を必要とする乳房温存療法は条件付きで行わないことを推奨する。

【エビデンスの確実性：中、推奨のタイプ：当該介入に反対する条件付き推奨、合意率：72.0% (8/11)】

* 当該介入に反対する条件付きの推奨 8 名、当該介入もしくは比較対象のいずれかの推奨 3 名、

◎推奨文

本ガイドラインで実施したメタアナリシスの結果から、BRCA 病的バリエントを有する乳癌患者における乳房温存療法は、散発性乳癌患者に比べて残存乳房内再発率が高いことが示された。この傾向は観察期間が長くなるほど明確になることから、温存乳房内の新規乳癌の発症リスクは長期にわたって継続するものと推察された。ただし生存率の悪化に関するデータは認めず、温存手術を強く希望し残存乳房の新規乳癌発症のリスクや継続的な温存乳房のスクリーニングの必要性などを理解したうえで選択する場合には、これを否定しない。

解説文

1. CQ の背景

早期乳癌患者が BRCA 病的バリエントを有する場合、乳癌の術式選択として将来の新たな発がんリスクも検討したうえで乳房切除を選ぶか、既に発がんしている乳癌に対する必要十分な治療として温存手術を選択するか、悩むことが多い。2020 年 4 月に家族歴をもつ患者などに BRCA 遺伝子検査を行うことが保険適応となったことから、乳癌診断時に BRCA 検査を受ける患者が増加傾向にある。整容性の観点からは乳房切除後のインプラントを用いた乳房再建も保険適応となっており、また対側乳房切除・インプラント再建も保険適応になったことから、以前とは臨床状況が大きく変わってきている。残存乳房照射を伴う乳房温存療法を行うのか、患側の乳房切除・再建を行うのか、両側の乳房切除・再建を行うのか、限られた時間の中で、患者が納得のいく治療方針を選択していくことは容易ではなく、本 CQ は臨床上重要な検討課題であると考えられる。

BRCA 病的バリエントを有する乳癌患者の治療方針を検討する際には、乳房切除する場合を比較対象として、残存乳房照射を伴う乳房温存療法を行うことがどれくらいのリスクがあることなのかを検討すること(B)が重要となる。その際、乳房温存療法は放射線治療を行うことが標準的であることから、放射線治療のリスクも検討したうえで術式選択を行う必要があり、温存療法を“残存乳房照射を伴う、乳房部分切除術”として検討・議論を行った。また、散発性乳癌患者が同様の乳房温存療法を受ける場合に比べて、BRCA 病的バリエント保持者の場合どれくらいリスクが異なるのか(A)を知ること

は、患者に情報共有を行いともに意思決定をしていくという観点において重要な視点であると考えられる。以上より本 CQ を検討する際、「*BRCA* 病的バリエーションに対する乳房温存療法を行う」という介入に対して、比較対象を A「散発性乳癌患者に対する乳房温存療法」として差はないかという検討と、比較対象を B「*BRCA* 病的バリエーション保持者に対する乳房切除術」として差はないかという 2 つの観点から各々アウトカムを設定し検討した。

2. アウトカムの設定

本 CQ では比較対象を A「散発性乳癌患者に対する乳房温存療法施行群」、B「*BRCA* 病的バリエーション保持者に対する乳房切除群」とし、それぞれ A: 温存乳房内再発率、対側乳癌発症率、費用、患者意向、B: 温存乳房内再発率、全生存率、費用、患者意向を評価した。

3. 採用論文

“BRCA” “hereditary breast” “inhereditary breast” “genetic” “familial” “mutation” “breast cancer” “Breast Neoplasms” “neoplastic syndromes” “Mastectomy” “conserving surgery” をキーワードとして英語・日本語で文献検索し、hand search も併せて 486 の文献から、1 次スクリーニング、2 次スクリーニングを行い、各論文の背景から採用論文を検討した。

A: 「散発性乳癌患者に対する乳房温存療法施行群」との比較では、「温存乳房内再発率」に関しては 13 編のコホート研究からメタアナリシスを行って検討した。「対側乳癌発症率」に関しては 12 編のコホート研究、「全生存率」に関しては 4 編のコホート研究、「合併症」に関しては 1 編のコホート研究、「リスク低減」に関しては 1 編のコホート研究を採用し定性的システマティックレビューを行った。

B: 「*BRCA* 病的バリエーション保持者に対する乳房切除群」との比較では、「温存乳房内再発率」に関しては 3 編のコホート研究、「全生存率」に関しては 3 編のコホート研究を採用し定性的システマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

A「散発性乳癌患者に対する乳房温存療法施行群」との比較

① 温存乳房内再発率

13 編のコホート研究からメタアナリシス解析を行った¹⁻¹³⁾。今回のメタアナリシスでは、*BRCA*1/2 遺伝子変異陽性患者において、散在性乳癌患者と比較して乳房温存術後の温存乳房内再発率は有意に高かった (RR 1.589, 95% CI 1.247-2.024)。また、観察期間別に行なった解析において、観察期間 7 年未満ではリスク比 1.491(0.932-2.385)と有意差は認めなかったが、7 年以上の解析ではリスク比 1.505(1.184-1.913)、10 年以上の解析ではリスク比 1.601(1.201-2.132)と温存乳房内再発率は有意に増加した。統計学的異質性は低いこと、13 編のコホート研究があったことから、エビデンスの確実性は強とした。

② 対側乳癌発生率

12 編のコホート研究から定性的システマティックレビューを行った^{1,2,4,5,6,8,9,10,11,12,13)}。散発性乳癌の

温存療法に比べて、対側乳癌発症は有意に多いという報告が多かった。システマティックレビューおよびメタ解析が行われた文献では、対側乳癌についてはリスク比 3.56 (95%CI: 2.50-5.08) と *BRCA* 遺伝子変異を有する群で有意に高いという結果であった。しかしアシュケナージ系ユダヤ人に限定した文献も散見され、観察群間でのステージ、年齢、卵巣摘出術の有無、術後療法などの調整がされていないものが多くバイアスの大きい結果であり、エビデンスの確実性は弱とした。

③ 全生存率

4 編のコホート研究から定性的システマティックレビューを行った^{10,11,15}。*BRCA1/2* に分けて報告されていた論文はわずか 1 編のみであり、*BRCA1* 遺伝子変異保持群の Hazard Ratio (HR) 1.3(0.91-1.85), *BRCA2* 遺伝子変異保持群の HR1.07(0.66-7.74)との報告であった。いずれにしてもアシュケナージ系ユダヤ人が含まれている文献も散見され、観察群間でのステージ、年齢、卵巣摘出術の有無、術後療法などの調整がされていないものが多くバイアスの大きい結果であった。以上よりエビデンスの確実性は弱とした。

④ 合併症

1 編のコホート研究から定性的システマティックレビューを行った⁶。正常組織に対する安全性については急性期および晩期有害事象ともに差を認めなかった。1 編の観察研究のみからの報告であることからエビデンスの確実性は弱とした。

⑤ リスク低減

1 編のコホート研究から定性的システマティックレビューを行った⁹。散発性乳癌のと比べてタモキシフェン内服より対側乳癌発症率は低下するとの報告であった。1 編の観察研究のみからの報告であることからエビデンスの確実性は弱とした。

⑥ 費用

該当論文なし

⑦ 患者意向

該当論文なし

B「*BRCA* 病的バリエント保持者に対する乳房切除群」との比較

① 温存乳房内再発率

3 編のコホート研究から定性的システマティックレビューを行った^{16,17,18}。乳房温存療法群では温存乳房内再発率が有意に高くなるとの報告を 2 編で認めた。しかし、「同側乳房内再発」や「局所再発」の定義を記載していない論文やイベント発生数が極端に少ない論文を含むこと、観察期間、観察群間でのステージ、年齢などの調整がされていないことなどからバイアスの大きい結果であり、エビデンスの確実性は弱とした。

② 全生存率

3 編のコホート研究から定性的システマティックレビューを行った^{16,17,18)}。観察期間、観察群間での
ステージ、年齢などの調整がされていないものが多くバイアスの大きい結果であった。なお、*BRCA1/2*
に分けて報告されていた論文はわずか 1 報のみであり、*BRCA1* の HR1(0.56-1.76)、*BRCA2* の
HR1.2(0.35-4.13)との報告であった。以上からエビデンスの確実性は弱とした。

③ 費用

該当論文なし

④ 患者意向

該当論文なし

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

本ガイドライン内で行ったメタアナリシスでは、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者において、散在性乳
癌患者と比較して乳房温存術後の温存乳房内再発は有意に高かった (RR 1.589, 95% CI 1.247-2.024)。
また、7 年以上の解析ではリスク比 1.505(1.184-1.913)、10 年以上の解析ではリスク比 1.601(1.201-
2.132)と温存乳房内再発率は観察期間が長いほど有意に増加する傾向が認められたことから、若年の
BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者に対する乳房温存療法には長期的な乳房内再発のリスクが高
いことが示された。しかし温存乳房内再発は散在性乳癌患者の 1.6 倍であること、生存率に有意な差は
認められないことから *BRCA* 病的バリエーションを有する患者に対する乳房温存療法を強く否定する根拠
に繋がる結果は得られなかった。今回患者意向に関する文献の採用論文がなく、「乳房が温存されるこ
とに対する価値感」や「温存乳房への再発への恐怖・ストレス」などはエビデンスから検討することが
できず、今後の検討課題であると考えられた。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論は、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、
遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 12 名が
参加した。投票は 1 名が棄権し、11 名でおこなった。

① アウトカムの解釈について

BRCA 遺伝子検査の保険収載により、乳癌診断時に検査を受ける患者が増え、病的バリエーションを保有
することが乳癌診断と同時期に判明することが増えている。また乳房再建が保険外診療であった時代は、
乳房温存療法が施行できない場合は乳房全摘術しか選択肢がなかったが、現在は乳房再建が保険適応と
なり、臨床状況はずいぶん変わってきている。voting では、「*BRCA* 病的バリエーションを有する乳癌患者
において、術式選択の際に乳房温存療法を受けるリスクについて検討したうえで治療方針を検討するこ
とが臨床上重要である」ことを「はい」とするのが 11 票であった。

望ましい効果については、「*BRCA* 病的バリエーションを有する乳癌患者が手術を受ける際、乳房が残る
ことに対してどの程度満足するか」という患者意向についての問いについて文献的考察はなかった。乳

房温存療法を望んだときは“望ましい効果”として検討する必要がある、当事者の意見が重要であるという認識で一致した。議論に参加した乳癌体験者からは「乳房が残ることは患者にとっては望ましいことであり、乳輪を残すか、どこに傷が残るのかも重要である。残せるのであれば残したい。」という意見が出た。Voting では意見が割れ、「分からない」6 票、「さまざま」3 票、「中」2 票であった。

望ましくない効果については、本ガイドライン内で行われたメタアナリシスでも示された通り、長期フォローアップ中に温存乳房内再発が有意に多くなってくることが分かっており、散発性乳癌患者に対する乳房温存療法と同じ説明で選択することはできない。しかし全生存率に差がないという情報も大きな要素であるという意見が出た。以上から、A:散発性乳癌患者の乳房温存療法との比較で行われた検討に対する voting では、「大きい」7 票、「中」3 票、「分からない」1 票であった。B: *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する乳房切除術との比較で行われた voting では「中」10 票、「分からない」1 票であった。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

温存乳房内再発率を重要なアウトカムと考えるとメタアナリシスの結果からエビデンスの確実性は強であったこと、他のアウトカムではエビデンスの確実性は弱であったことから、A: 散発性乳癌患者に対する乳房温存療法との比較で行われた検討に対する voting では、「中」9 票、「弱」2 票であった。一方 B: *BRCA* 病的バリエーション保有者に対する乳房切除術との比較では、採用文献が温存乳房内再発 5 編、全生存率 3 編で全てコホート研究でありメタアナリシス解析できなかったことから、voting では「弱」6 票、「非常に弱」5 票であった。以上より CQ におけるアウトカム全体に対するエビデンスの確実性は「中等度」と判断した。

③ 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する論文は抽出されなかった。術式選択には温存乳房内再発だけでなく患者のライフステージや人生観によって、乳房を残す、残さないに関する価値観は大きく異なることが想定され、残せる乳房を予防的に切除するということへの考え方も大きくばらつきがあると考えられる。また再発時の治療や薬物療法、仕事や日常生活への影響なども考えると大きくばらつきがあると考えられる。費用については放射線治療を伴う乳房温存療法では 3 割負担額で 48 万円（手術：28 万円、放射線治療 20 万円）、乳房切除で 22 万円の費用負担である。以上から voting では「重要な不確実性またはばらつきあり」8 票、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」3 票、未投票 1 名であった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者が放射線治療を伴う乳房温存療法を行い、その後乳房内再発が起こり、乳房切除術と併せて乳房再建術を行った場合、最初から乳房切除術と併せて乳房再建術を行った場合に比べると、放射線治療後であることから整容性が下がることや、2 度の手術になることを考えると、最初から乳房切除術・乳房再建術を行うことがやや優位性があると判断されるという意見が出た。以上から voting では「比較対象がおそらく有意」9 票、「さまざま」2 票であった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果についての検討論文は認められなかった。しかし *BRCA* 病的バリエントを有する乳癌患者に対する乳房温存療法は温存乳房内再発をきたした場合は2度の手術になることから、費用対効果についての voting では「採用研究なし」8票、「比較対象がおそらく有意」2票であった。乳房の術式に関しては患者の意向が十分に尊重されるべきであるという意見が出た。しかし *BRCA* 病的バリエントを有する乳癌患者に乳房温存療法を実施する際には、温存乳房内のサーベイランスとして造影 MRI 検査を年に一度行い、早期の段階で診断する必要があることから、術式として単純に施行可能かどうかや、遺伝カウンセリング体制が整っているだけではなく、その後のフォローを適切に行うことができる施設で行うべきであり、全国どこでも体制が整っている状況ではないことも考慮すべきであるという意見が出た。以上から、容認性についての voting では「はい」7票、「おそらく、はい」2票、「おそらく、いいえ」1票、「さまざま」1票、実行可能性についての voting では「おそらく、はい」8票、「はい」2票、「分からない」1票であった。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、*BRCA* 病的バリエントを有する乳癌患者において、乳房温存療法は推奨されるか？について議論し、推奨草案は以下とした。

推奨：*BRCA* 病的バリエントを有する乳癌患者において、残存乳房照射を必要とする乳房温存療法は条件付きで行わないことを推奨する。

Voting: 当該介入に反対する条件付きの推奨 8名、当該介入もしくは比較対象のいずれかの推奨 3名

「当該介入に反対する条件付きの推奨」に関する意見

温存乳房内再発率が高くなるということを十分説明したうえでの意思決定が必要である。結果の一貫性があり、長期生存期間中のフォローアップでリスクが高まることは明らかである。生存率の差は認められなかったが、データが未成熟ということを反映している可能性がある。温存乳房内再発が早期に発見できることが重要であるが、早期に発見できるのかという問題や、早期でも化学療法が必要なこともあり、乳房温存をする場合は十分な説明の上での希望なのかという観点が必要であると考えられた。最終的なアウトカムが最も重要ということではなく、主治医が十分説明して患者と協働意思決定していくというプロセスが最も重要になってくる。このような議論が多方面で行われることが重要であり、乳房温存を選択した患者がその後全摘することになったとしても、乳房が温存されていた時間がその人にとって良かったと感じる方もいるし、一度の手術で終わったほうが良かったと悔やむ方もいる。今回得られたエビデンスや議論をもとに、今後新たなクリニカルクエスションを作り、エビデンスを作っていくことが重要なのではないかという意見がでた。

「当該介入もしくは比較対象のいずれかの推奨」に関する意見

:生存率のデータが確約できていない以上、患者の気持ちが反映されるのであれば乳房を残す道も残して

ほしい。意思決定のプロセスが重要である。再発リスクが高くなることが良く分かったが、2割は温存乳房内再発が起こるが、8割は再発しないというところもあつたという意見が出た。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO ガイドライン 2020 では、BRCA 病的バリエーションであることで部分切除を適応外とすべきではないという提言がなされている。明らかに乳房内再発は散発性乳癌に比べて多いがそのほとんどが再発ではなく、新規の病変であり、乳房温存療法は安全に施行されると結論付けられている。また全生存期間でのリスクについては長期的観察が必要であるとされている。ESMO ガイドライン 2010 では、予防卵巣切除を行った BRCA 病的バリエーションが部分切除と放射線照射を受けた場合、乳房内再発は散発性乳癌と同様であるという報告から許容範囲であるとされている。

8. 今後のモニタリング

BRCA 病的バリエーションにとって本介入により全生存期間の差があるかについて、引き続きモニタリングが必要である。また BRCA1, BRCA2 に分けて検討されるべきである。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

- 1) Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? Ann Surg Oncol. 2009 Dec;16(12):3380-7
- 2) Fugui Ye, Liang Huang, Guantian Lang et al. Outcomes and risk of subsequent breast events in breast-conserving surgery patients with BRCA1 and BRCA2 mutation. Cancer Med. 2020 Mar;9(5):1903-1910.
- 3) Youlia M Kirova, Alexia Savignoni, Brigitte Sigal-Zafrani et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2010 Feb;120(1):119-26.
- 4) Kyung-Hwak Yoon, Sumin Chae, Eunyoung Kang et al. Contralateral Breast Cancer and Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in BRCA1/2 Carriers and Non-Carriers at High-Risk of Hereditary Breast Cancer. J Breast Cancer. 2019 Sep 30;22(4):587-598
- 5) Wei Cao, Yuntao Xie, Yingjian He et al. Risk of ipsilateral breast tumor recurrence in primary invasive breast cancer following breast-conserving surgery with BRCA1 and BRCA2 mutation in China. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jun;175(3):749-754
- 6) L J Pierce, M Strawderman, S A Narod et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. J Clin Oncol. 2000 Oct 1;18(19):3360-9
- 7) Mahmoud El-Tamer, Donna Russo, Andrea Troxel et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Ann Surg Oncol. 2004 Feb;11(2):157-64.
- 8) Mark E Robson, Pierre O Chappuis, Jaya Satagopan et al. A combined analysis of outcome following

breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res.* 2004;6(1): R8-R17

9) Lori J Pierce, Albert M Levin, Timothy R Rebbeck et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 1;24(16):2437-43.

10) C Seynaeve, L C Verhoog, L M C van de Bosch et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2004 May;40(8):1150-8.

11) D Eccles, P Simmonds, J Goddard et al. Familial breast cancer: an investigation into the outcome of treatment for early-stage disease. *Fam Cancer.* 2001;1(2):65-72

12) Bruce G Haffty, Elizabeth Harrold, Atif J Khan et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet.* 2002 Apr 27;359(9316):1471-7.

13) M Robson, T Gilewski, B Haas et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1642-9.

14) C T M Brekelmans, C Seynaeve, M Menke-Pluymers et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol.* 2006 Mar;17(3):391-400.

15) C T M Brekelmans, M M A Tilanus-Linthorst, C Seynaeve et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer.* 2007 Mar;43(5):867-76

16) Lori J Pierce, Kelly-Anne Phillips, Kent A Griffith et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jun;121(2):389-98.

17) Martin P Nilsson, Linda Hartman, Ulf Kristoffersson et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Oct;147(3):571-8.

18) Alexandra J van den Broek, Marjanka K Schmidt, Laura J van 't Veer et al. Prognostic Impact of Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy of BRCA1/2 Mutation Carriers Compared With Noncarriers in a Consecutive Series of Young Breast Cancer Patients. *Ann Surg.* 2019 Aug;270(2):364-372.

参考資料

文献検索式 (W e b 掲載)

エビデンス総体評価シート (W e b 掲載)

S R レポート (W e b 掲載)

Evidece to deision フレームワーク (W e b 掲載)

乳癌 CQ4

BRCA 病的バリエントを有する乳癌患者の温存乳房・健側乳房には MRI を用いたサーベイランスが推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエントを有する乳癌患者の温存乳房・健側乳房には MRI を用いたサーベイランスを条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：弱、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率 100% (13/13)】

乳癌 CQ5

乳癌未発症の BRCA 病的バリエント保持者には MRI を用いたサーベイランスが推奨されるか？

◎推奨

乳癌未発症の BRCA 病的バリエント保持者に対し MRI を用いたサーベイランスを条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：弱、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率 84% (11/13)】

解説文

1. CQ の背景

BRCA 病的バリエント保持者における乳癌発症率は高く、乳癌の早期発見による死亡率減少が期待される。乳癌の検出においては乳房造影 MRI の診断能が高く、欧米では乳癌発症ハイリスク群に対しての乳房造影 MRI によるサーベイランスが行われている。

乳癌・卵巣癌既発症の HBOC 患者に対しては乳房造影 MRI によるサーベイランスが保険適用であり、MRI でのみ検出可能な病変に対しては MRI ガイド下生検が保険適用となっている。乳癌・卵巣癌未発症の BRCA 病的バリエント保持者に対するサーベイランスは現時点で保険適用はないが、MRI を用いたサーベイランスを行うことの有用性が示されれば、そのための体制づくりが必要となる。

乳癌を既に発症した HBOC 患者においては、薬物療法や温存乳房に対する放射線治療が行われることがあるので、乳癌未発症者と比較して新規の乳癌発症頻度が異なる可能性がある。また、既発症者と未発症者では価値観の違いもある。乳癌未発症の HBOC 患者においては、卵巣癌発症後であれば保険適用での乳房造影 MRI によるサーベイランスが可能であるが、それ以外では保険適用となっていない。したがって、これらの背景の違いに則し、2つの独立した CQ としての設定を行った。

2. アウトカムの設定

本 CQ では MRI を含むサーベイランスを行う群と、MRI を含まないサーベイランスを行う群の 2 群間で、「感度」「偽陽性率」「全生存率」「副作用」「費用」「患者の意向」を評価した。

3. 採用論文

「感度」「偽陽性率」「全生存率」「副作用」については、観察研究 16 編を選択、「費用」についてはシミュレーション 2 編を選択、「患者の意向」についてはアンケート調査 4 編を選択し、それぞれに対して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

① 感度

11 編の観察研究 (1-11) による定性的システマティックレビューを行った。MRI を含むサーベイランスでの乳癌検出感度 (66.7-100%) は、MRI を含まないサーベイランス (19-81%) より高かった。*BRCA1* と *BRCA2* 間の差異については論文数がまだ少ないため、今後さらなる検討が必要である。すべてが観察研究であるが、研究の直接性は担保されており、研究数も多いことから、エビデンスの確実性は強とした。

② 偽陽性率

9 編の観察研究 (1-9) による定性的システマティックレビューを行った。MRI を含むサーベイランスの偽陽性率は 1 編のみ 45%、他は 10%未満と示されており、MRI を含まないサーベイランスの偽陽性率に顕著な差はないと考えられた。*BRCA1* と *BRCA2* 間の差異については論文数がまだ少ないため、今後さらなる検討が必要である。研究の異質性、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であるが、研究の直接性は担保されており、研究数も多いことから、エビデンスの確実性は強とした。

③ 全生存率

3 編の観察研究 (12-14) による定性的システマティックレビューでは、いずれも MRI を含むサーベイランスの方が、MRI を含まないサーベイランスよりも高い生存率が示されていた (10 年生存率で 95.3% vs 87.7%, 100% vs 85.5%, 3 年生存率で 100% vs 92%)。症例数が少なく、観察期間も不十分な点があり今後の研究報告に期待される。*BRCA1*、*BRCA2* の差異により発症する乳癌のサブタイプが大きく異なることから全生存率の違いに差がでる可能性がある。すべてが観察研究であるが、研究数が少なく、長期の観察期間の研究が不足していることからエビデンスの確実性は中程度とした。

④ 副作用

3 編の観察研究 (15-17) による定性的システマティックレビューを行った。乳房造影 MRI 検査に関する論文は挙がらなかったが、マンモグラフィの被ばくによる乳癌発症リスクに関する報告があった。過去にマンモグラフィを受けた回数や初回の年齢による比較の上では乳癌発症リスクの有意差は認めないが、30 歳以前よりマンモグラフィを毎年受けることによる影響は定かではないと結論づけられていた。研究数が少ないことや、被ばくに関する情報がアンケート調査によるデータ収集のため想起バ

1 イアスによる影響が否定できないことから、エビデンスの確実性は中程度とした。

3 ⑤ 費用対効果

4 2 編の観察研究 18-19)による定性的システマティックレビューを行った。シミュレーションモデルを用
5 いた費用対効果の算出が行われており、MRI とマンモグラフィの併用は、マンモグラフィ単独と比較し
6 て life expectancy および QALYs は増加するものの、年齢や病的バリエーションのある遺伝子 (*BRCA1* か
7 *BRCA2*) 等によって費用対効果は異なる可能性が示唆されていた。患者の意向については MRI による
8 サーベイランスで偽陽性の結果を得ることによる心理的影響や QOL に対して、明らかな負の影響は認
9 められないと考えられた。欧米と日本とで医療の費用が異なるため、欧米のデータを日本に適応するこ
10 とはできず、エビデンスの確実性は中程度とした。

12 ⑥ 患者の希望

13 4 編のアンケート調査 20-23)による定性的システマティックレビューでは、MRI によるサーベイラン
14 スで偽陽性の結果を得ることによる心理的影響や QOL に対して、明らかな負の影響は認められなかつ
15 た。*BRCA* 変異保持者を含む乳癌高リスク者を対象とする報告や、乳癌既発症者や未発症者の両方を含
16 む報告があり、エビデンスの確実性は中程度とした。

18 5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

19 15 件のコホート研究、1 件のケースコントロールスタディ、2 件のシミュレーションと 4 件のアンケ
20 ート調査から、

- 21 ・感度
- 22 ・偽陽性率
- 23 ・全生存率
- 24 ・副作用
- 25 ・費用
- 26 ・患者の意向

27 の 6 つのアウトカムについて検討した。

28 これらのアウトカムにおいて、探索した文献上は乳癌既発症、未発症の明確な区別は行われておらず、
29 CQ4、CQ5 を合わせた形で、*BRCA* 変異保持者を対象としたエビデンス探索が行われた。

30 MRI を含むサーベイランスでは MRI を含まないサーベイランスと比べて、感度は高く (エビデンス
31 の確実性は強)、全生存率は高く (エビデンスの確実性は中等度)、偽陽性率については顕著な差はない
32 (エビデンスの確実性は強) と考えられた。副作用、費用、患者の意向については、いずれも明らかな
33 負の影響はないと考えられた (いずれもエビデンスの確実性は中)。

35 6. パネル会議の結果

36 本 CQ の議論・投票は、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医
37 師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 3 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名

の 13 名でおこなった。

① アウトカムの解釈について

この問題は優先事項かどうかについては、CQ8(乳癌の既発症患者)においてはおそらくはいが 1 名、はいが 12 名であり、CQ5(乳癌の未発症患者)においてはおそらくはいが 2 名、はいが 11 名であった。予期される望ましい効果については、CQ4, 5 あわせて、中が 1 名、大きいのが 12 名であった。

予期される望ましくない効果については、CQ4, 5 あわせて、小さいのが 13 名であった。偽陽性が小さいことは評価できるが、継続して造影剤を用いることによるアレルギーのリスクや、喘息などの既往についての懸念があるという意見があった。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全体のエビデンスについては、CQ4, 5 を合わせた投票を行い、2 人が「中等度」11 人が「弱」と判断した。感度については得られたデータにおいて良好な結果が明確に示されているという議論があった一方で、症例数はあっても観察期間が短いという意見も聞かれた。

③ 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観のばらつきについては、既発症者を対象とした CQ4 では 1 人が重要な不確実性またはばらつきの可能性あり、11 人が重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし、1 人が重要な不確実性またはばらつきはなしと投票した。未発症者を対象とした CQ5 では 1 人が重要な不確実性またはばらつきあり、7 人が重要な不確実性またはばらつきの可能性あり、5 人が重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし、と投票した。既発症者においては新たな乳癌を早期検出したい希望が大きい、未発症の際にはばらつきがあり得るという意見や、費用の点で保険適用となっていない患者群を含む未発症者ではばらつきが大きくなり得るという意見があった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

12 人がおそらく介入が優位、1 人が介入が優位と判断した。感度や生存率の向上など望ましい効果が得られる意義は高い一方で、望ましくない効果は小さいと考えられる。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果については、4 人が介入も比較対象もいずれも優位でない、8 人がおそらく介入が優位、1 人がさまざまに投票した。MRI の費用に対して、生存率向上による効果についての日本における実際のコスト算出は行われていない。また、乳癌発症の頻度の高い *BRCA1* とそれよりは低い *BRCA2* でも異なってくる可能性もあることが議論された。

容認性については、保険適用の有無、MRI ガイド下生検の整備、未発症の家族に対しての考え方についての議論があった。既発症者を対象とした CQ4 においては、9 人がおそらくはい、4 人がはいと判断した。未発症者を対象とした CQ5 においては 7 人がおそらくはい、6 人がはいと判断した。

実行可能性については、既発症者を対象とした CQ4 においては、8 人がおそらくはい、4 人がはい、1 人がさまざまと判断した。未発症者を対象とした CQ5 においては 2 人がおそらくいいえ、9 人がおそ

らくはい、2 名がさまざまと判断した。未発症者は自己負担での検査を受けることになるため、今後の課題と考えられた。MRI 検査については、「乳房 MRI 検査マニュアル」(二次資料①)が発刊されるなど体制整備にむけた取組みが行われている一方で、これまで多くの施設では MRI によるサーベイランスが行われてこなかったことで診断基準の均一化ができておらず、医療者に向けての啓発を今後もしていくことが非常に重要であると考えられた。現時点では MRI ガイド下生検の整備ができていない施設も多く、今後の課題となると考えられた。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、HBOC 未発症者、既発症者それぞれに分けて造影 MRI を用いたサーベイランスについて討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：

CQ4 推奨文：*BRCA* 病的バリエーション保持者に対し、造影乳房 MRI を用いた乳癌のサーベイランスを行うことにより、MRI を含まないサーベイランスと比べて特異度の低下をきたすことなく感度を上昇させることが示された。偽陽性による検査頻度の増加や造影剤の副作用などによる負の心理的反応や QOL の悪化を示すデータも認めなかった。ただし、MRI にて異常所見を認めた際には MRI ガイド下生検などにより積極的に診断に結び付けていく必要があることから、造影乳房 MRI に十分な知識を有する専門医のもと、保険診療における MRI スクリーニングの施設要件をみたした生検可能施設との連携を有する施設での施行が望ましい。

13/13 名 (100%) で推奨草案を支持し、採用が決定した。

CQ5 推奨文：*BRCA* 病的バリエーション保持者に対し、造影乳房 MRI を用いた乳癌のサーベイランスを行うことにより特異度の低下をきたすことなく感度を上昇させることが示された。偽陽性による検査頻度の増加や造影剤の副作用などによる負の心理的反応や QOL の悪化を示すデータも認めなかった。ただし、乳癌および卵巣癌未発症の *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する造影乳房 MRI を用いた乳癌のサーベイランスは現在、保険診療で実施できず、希望する場合は自費診療となる。また MRI にて異常所見を認めた際には MRI ガイド下生検などにより積極的に診断に結び付けていく必要があることから、造影乳房 MRI に十分な知識を有する専門医が在籍し、生検可能施設との連携が整備され、遺伝カウンセリングや検診後のフォローアップ体制が整っている医療機関で実施することが望ましい。

11/13 名 (84%) で推奨草案を支持し、採用が決定した。

乳癌・卵巣癌既発症の HBOC 患者では保険適用もあり、乳癌の専門医に継続して診察を受けていることが想定される。一方で、未発症者においては保険適用がないことや必ずしも専門的な医療へのアクセスがない状況にあることから、すべての対象者には推奨し難いという意見があった。

画像による検査方法としては、卵巣癌既発症者については造影 CT が定期的に撮像されることがあり、これで代替できないかという意見もあった。しかし、造影 CT での乳癌検出能には限りがあり、早期の乳癌を検出するためにはコントラスト分解能が高く、既にエビデンスの示されている造影 MRI を使う必要があると考えられる。

MRI 撮像の回数については、通常は年 1 回を想定しているが、増殖能の高いトリプルネガティブ乳癌の頻度の高い *BRCA1* においては半年ごとにすることを検討するなど、今後の検討が必要であると思われる。

検査方法においては、フォローアップにおいては時間短縮して造影早期相までの撮像とする abbreviated breast MRI (二次資料②) を導入することで、十分な検査枠を確保することも重要と考えられた。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

日本乳癌学会・編 乳癌診療ガイドラインでは、CQ4. 日本人の未発症 *BRCA* 遺伝子変異保持者に造影乳房 MRI 検診は勧められるか？に対して、・造影乳房 MRI 検診の死亡率低減効果が示唆され、その感度も非常に高いので乳癌発症リスクの高い日本人の未発症 *BRCA* 遺伝子変異保持者に造影乳房 MRI 検診を行うことを弱く推奨する。〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：弱，合意率：100%（12/12）〕としている。

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment ver2.2021：では、*BRCA* 病的変異を有する 25 歳から 75 歳までの女性に対して、年 1 回の乳房 MRI スクリーニングを推奨している（推奨カテゴリー 2A：カテゴリー 2A：低いレベルのエビデンスしかないが、パネルメンバーによるコンセンサスの一致がある）。

8. 今後のモニタリング

わが国での MRI によるサーベイランスの導入・実施状況や、乳癌既発症者、卵巣癌既発症、未発症者、および *BRCA1/2* の違いにおける MRI サーベイランスの効果についてモニタリングしていく必要がある。また、未発症の男性のサーベイランスについても、どのような検査が行われ、乳癌検出および予後改善があったかについての調査を行う必要がある。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

1 Guindalini RSC, Zheng Y, Abe H, Whitaker K, Yoshimatsu TF, Walsh T, Schacht D, Kulkarni K, Sheth D, Verp MS, Bradbury AR, Churpek J, Obeid E, Mueller J, Khramtsova G, Liu F, Raoul A, Cao H, Romero IL, Hong S, Livingston R, Jaskowiak N, Wang X, Debiase M, Pritchard CC, King MC, Karczmar G, Newstead GM, Huo D, Olopade OI Intensive Surveillance with Biannual Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Downstages Breast Cancer in *BRCA1* Mutation Carriers. Clin Cancer Res 2019 25(6) 1786-1794

2 Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, Rudas M, Singer CF, Helbich TH Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. J Clin Oncol 2015 33(10) 1128-35

3 Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ,

- Messner SJ, Meschino WS, Piron CA, Narod SA Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004 292(11) 1317-25
- 4 Bosse K, Graeser M, Goerhagen A, Hackenbroch M, Schmutzler RK, Rhiem K Supplemental screening ultrasound increases cancer detection yield in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet* 2014 289(3) 663-70
- 5 Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 23(33) 8469-76
- 6 Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, Kok T, Manolius RA, Besnard AP, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, Bartels CC, Kaas R, Meijer S, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, Tollenaar RA, Rutgers EJ, de Koning HJ, Klijn JG Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 100(1) 109-19
- 7 Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW, Jong RA, Wright FC, Yaffe MJ, Ramsay EA, Balasingham S, Verity L, Eisen A, Curpen B, Shumak R, Plewes DB, Narod SA Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer* 2012 107(1) 24-30
- 8 Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM, Boetes C, Loo CE, Wasser MN, Bergers E, Kok T, Muller SH, Peterse H, Tollenaar RA, Hoogerbrugge N, Meijer S, Bartels CC, Seynaeve C, Hooning MJ, Kriege M, Schmitz PI, Oosterwijk JC, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol* 2010 28(36) 5265-73
- 9 Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenbergh EM, Rhiem K, Maintz D, Golatta M, Speiser D, Rjosk-Dendorfer D, Lommer-Skarke I, Dietzel F, Scherfer KWF, Leinert E, Weigel S, Sauer S, Pertschy S, Hofmockel T, Hagert-Winkler A, Kast K, Quante A, Meindl A, Kiechle M, Loeffler M, Schmutzler RK High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019 175(1) 217-228
- 10 Cortesi L, Canossi B, Battista R, Pecchi A, Drago A, Dal Molin C, Toss A, De Matteis E, Marchi I, Torricelli P, Cascinu S Breast ultrasonography (BU) in the screening protocol for women at hereditary-familial risk of breast cancer: has the time come to rethink the role of BU according to different risk categories? *Int J Cancer* 2019 144(5) 1001-1009
- 11 Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, Holmen MM, Aase H, Styr B, Vabø A, Apold J, Skaane P, Møller P Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007 16(4) 367-74
- 12 Evans DG, Kesavan N, Lim Y, Gadde S, Hurley E, Massat NJ, Maxwell AJ, Ingham S, Eeles R, Leach MO, Howell A, Duffy SW MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014 145(3) 663-72
- 13 Chéreau E, Uzan C, Balleyguier C, Chevalier J, de Paillerets BB, Caron O, Rimareix F, Mathieu MC,

- Koskas M, Bourcier C, André F, Dromain C, Delaloge S Characteristics, treatment, and outcome of breast cancers diagnosed in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers in intensive screening programs including magnetic resonance imaging. Clin Breast Cancer 2010 10(2) 113-8
- 14 Evans DG, Harkness EF, Howell A, et al. Intensive breast screening in BRCA2 mutation carriers is associated with reduced breast cancer specific and all cause mortality. Hered Cancer Clin Pract. 2016; 14 : 8. [PMID : 27087880]
- 15 Giannakeas V, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Armel S, Lynch HT, Foulkes WD, Kim-Sing C, Singer C, Neuhausen SL, Friedman E, Tung N, Senter L, Sun P, Narod SA Mammography screening and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective study. Breast Cancer Res Treat 2014 147(1) 113-8
- 16 Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, Rosen B, Kim-Sing C, Isaacs C, Domchek S, Sun P Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Lancet Oncol 2006 7(5) 402-6
- 17 Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Nogu  s C, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles RA, Paterson J, Manders P, van Asperen CJ, Ausems MG, Meijers-Heijboer H, Thierry-Chef I, Hauptmann M, Goldgar D, Rookus MA, van Leeuwen FE Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). BMJ 2012 345 e5660
- 18 Phi XA, Greuter MJW, Obdeijn IM, Oosterwijk JC, Feenstra TL, Houssami N, de Bock GH Should women with a BRCA1/2 mutation aged 60 and older be offered intensified breast cancer screening? - A cost-effectiveness analysis. Breast 2019 45 82-88
- 19 Petelin L, Trainer AH, Mitchell G, Liew D, James PA Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. Genet Med 2018 20(10) 1145-1156
- 20 Spiegel TN, Esplen MJ, Hill KA, Wong J, Causer PA, Warner E Psychological impact of recall on women with BRCA mutations undergoing MRI surveillance. Breast 2011 20(5) 424-30
- 21 Rijnsburger AJ, Essink-Bot ML, van Dooren S, Borsboom GJ, Seynaeve C, Bartels CC, Klijn JG, Tibben A, de Koning HJ Impact of screening for breast cancer in high-risk women on health-related quality of life. Br J Cancer 2004 91(1) 69-76
- 22 Essink-Bot ML, Rijnsburger AJ, van Dooren S, de Koning HJ, Seynaeve C Women's acceptance of MRI in breast cancer surveillance because of a familial or genetic predisposition. Breast 2006 15(5) 673-6
- 23 O'Neill SM, Rubinstein WS, Sener SF, Weissman SM, Newlin AC, West DK, Ecanow DB, Rademaker AW, Edelman RR Psychological impact of recall in high-risk breast MRI screening. Breast Cancer Res Treat 2009 115(2) 365-71

参考にした二次資料

- ① 日本乳癌検診学会編. 乳房 MRI 検査マニュアル. 金原出版, 2020.

- ② Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. J Clin Oncol 2014 32(22) 2304-10

以下参考資料

文献検索式 (Web掲載)

エビデンス総体評価シート (Web掲載)

SRレポート (Web掲載)

Evidence to decision フレームワーク (Web掲載)

乳癌 CQ6

リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)は *BRCA* 病的バリエント保持者における乳癌発症の予防に推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエント保持者に対し、乳癌発症の予防を目的として、リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を行うことを条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、エビデンスの確実性：中、合意率：83% (10/12)】

* 当該介入の条件付き推奨 (10 票)、当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 (2 票)

◎推奨文

最新のメタアナリシスの結果ではリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) により、乳癌未発症者および既発症者のいずれにおいても新規の乳癌発症率が低下することが報告されている。ただし、RRSO の新規乳癌発症予防効果の測定方法については、異なる方法で検証している研究も散見されており、研究間での結果に非一貫性が存在する。RRSO は卵巣癌発症予防が主目的であり、RRSO が、造影 MRI を用いたサーベイランスや RRM による乳癌発症予防効果を補完するものではない。また挙児希望がある者へは積極的に勧められない。RRSO の実施に際しては患者と医療者の協働意思決定が極めて重要であり、これらを実践できる遺伝カウンセリング体制や病理医の協力体制が整っている医療機関で実施すべきである。

解説文

1. CQ の背景

BRCA 病的バリエント保持者に対する RRSO は、卵巣癌の発症リスクを低下させ、生存率の改善に寄与することから、RRSO 実施については条件付きで推奨されている。(婦人科 CQ 5 参照) よって、臨床において RRSO の第一の目的は、卵巣癌のリスク低減のためであり、CQ 3 の乳癌の発症予防の程度に関わらず、実施について検討されている。

乳癌発症リスクの高い *BRCA* 病的バリエント保持者にとって、RRSO が乳癌発症リスクや乳癌特異的生存率に影響を与えるかは、重要な項目である。特に、既に RRSO を行っている *BRCA* 病的バリエント保持者は、乳癌発症リスクに対するマネジメントとして、RRM 又は乳房造影 MRI+マンモグラフィの画像サーベイランスがあげられる。乳癌リスク低減のために RRM を行うか検討する際に、既に行った RRSO だけでも乳癌のリスク低減につながるのかどうかは、重要な情報であると考えた。

2. アウトカムの設定

本 CQ では *BRCA* 病的バリエント保持者に対して、RRSO 施行群と非施行群の 2 群間で、「①乳癌発症リスク」「②乳癌特異的生存率」「③費用」「④患者の意向」「⑤患者満足度」を評価した。「全生存率」

に関する評価は婦人科 CQ5 にて行うこととした。

3. 採用論文(文献スクリーニングの結果を記載)

アウトカム「①乳癌発症リスク」については、2019 年にメタアナリシス (Ye-Lei Xiao, *Clinical Breast Cancer*, Vol.19 No.1, e48-65 2018) が報告されており、正しい search strategy で論文が選定され、SR チームが 2 次スクリーニングで抽出した論文が全て含まれていた。このメタアナリシスでは主要アウトカムの乳癌発症リスクに強い影響を与える RRSO 時の乳癌既往の有無について分離して解析されていたこと、この論文以降に新しい報告がなかったことなどを鑑み、このメタアナリシスの結果を採用することとした。また「②乳癌特異的生存率」に関してはこのメタアナリシスに採用されていた 4 本の文献の結果を用いた。一次スクリーニング、二次スクリーニングを行い、「③費用」に関しては、横断研究 1 編、「④患者の意向」について該当論文はなく、「⑤患者満足度」については、前向きコホートが 1 編と横断研究が 3 編あった。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

① 乳癌発症リスク

2019 年に Ye-Lei Xiao らがメタアナリシスを報告しており、この結果に基づき評価した。(*Clinical Breast Cancer*, Vol.19 No.1, e48-65 2018) ¹⁾ 乳癌発症リスクについては 14 編でメタアナリシス解析がなされており、7 編の前向きコホート研究と 6 編のランダム化比較試験と 1 編の症例対照研究だった。背景因子の差やケアの差 (非対照群のスクリーニング方法) など、バイアスを生じてしまうことからエビデンスの確実性は中とした。

1) RRSO を施行時に乳癌を発症していない群 (乳癌未発症者)

乳癌未発症者において RRSO は乳癌発症リスクを低減する。 *BRCA1* (HR=0.65 0.42-0.87)、*BRCA2* (HR=0.53 0.33-0.74) の間に有意差はなかった。

2) RRSO を施行時に乳癌の既往がある (乳癌既発症者)

乳癌既発症者において RRSO は乳癌発症リスク、再発リスクを低減する。 *BRCA1* (HR=0.51 0.20-0.83)、*BRCA2* (HR=0.24 -0.05-0.52) で有意差はみられなかった。未発症者より、既発症者に関して乳癌発症リスク低減効果が大きい。

3) 分類不可能 (論文内に記載がないか、①、②を分けて解析を行っていないなど)

未発症既発症分類不能な場合も RRSO は乳癌発症リスクを低減する。 *BRCA1* と 2 での違いについては study の数が少ないため、検討できなかった

② 乳癌特異的生存率 (Breast cancer specific survival: BCSS)

2019 年に Ye-Lei Xiao らがメタアナリシスを報告しており、この結果に基づき評価した。(*Clinical Breast Cancer*, Vol.19 No.1, e48-65 2018) ¹⁾ 乳癌特異的生存率については乳癌特異的生存率については 4 編でメタアナリシス解析がなされており、1 の前向きコホート研究と 3 編のランダム化比較試験だった。背景因子の差やケアの差 (非対照群のスクリーニング方法) など、バイアスを生じてしまうことからエビデンスの確実性は中とした。乳癌特異的死亡率低減効果は、乳癌既発症者だけの報告に限ら

れ、HR= 0.42; 95% CI, 0.27 to 0.58 と生存率を改善した。

③ 費用

Schrauder MG, 2017 らによる、横断研究が 1 編報告されている。²⁾ RRSO を行った際の、乳癌発症（卵巣癌発症に関わる費用を除く）に関わる費用について検討した。報告は海外における算出結果であり、日本での解釈が必要であるが、BRCA病的バリエーション保持者にとって、乳癌を発症した際の治療費は予防切除よりも高額であるため、RRSO を行うことで RRM を行わずとも、cost saving につながるとしている。

しかし、背景因子の差や、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整にバイアスがあり、エビデンスの確実性は弱とした。

④ 患者の意向

該当論文はなかった。

⑤ 患者満足度

前向きコホートが 1 編と横断研究が 3 編あった。³⁻⁶⁾ 対象となる集団では、ケアの差（対照群のスクリーニング方法）、不十分な交絡因子の調整にバイアスがあり、エビデンスの確実性は弱とした。

手術前と比較して術後 1 年後は乳癌および卵巣がんへの不安が減少し (p=0.021)、RRSO をうけた患者の多くが再度 RRSO を選択すると回答している。

5. システマティックレビューのまとめ

最新のメタアナリシスの結果では、リスク低減卵管卵巣摘出術により、乳癌未発症者および既発症者のいずれにおいても新規の乳癌発症率が低下することが報告されている。乳癌特異的生存率については、乳癌既発症者において生存率を改善させる。乳癌を発症した際の治療費は予防切除よりも高額であるため、RRSO を行うことで RRM を行わずとも、cost saving につながるとしている。RRSO を施行した場合、患者満足度は高く、癌発症への不安軽減につながっている。しかし、いずれのアウトカムにおいても、対象となる BRCA病的バリエーション保持者は、背景因子の差やケアの差（非対照群のスクリーニング方法）など、バイアスがとても大きく生じることを考慮しなければならない。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論・投票には、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 12 名が参加した。

① アウトカムの解釈について

RRSO は卵巣癌の医学的管理として、十分なエビデンスが報告されているが、乳癌発症リスクの高い HBOC 患者に対して乳癌発症や予後に関連する影響はとて重要であり、それに伴う心身の侵襲についての議論は大切である。RRSO 後、RRM 未施行の BRCA病的バリエーション保持者において乳癌の

マネージメントは、RRM 又は乳房造影 MRI+マンモグラフィの画像サーベイランスがあげられる。RRSO による乳癌のリスク低減効果はこのいずれを選択するのかという判断に影響を与える重要な問題と考えた。この問題は優先事項かどうかについて、Voting では「はい」は 7 票、「おそらくはい」が 5 票だった。

望ましい効果について、RRSO の主目的は卵巣がんのリスク低減効果であることを考慮すると、RRSO による乳癌発症リスク低減及び死亡率低下は、上乗せ効果として判断すると望ましい効果は大きいと考える意見があった。また、転移再発乳癌に対する治療に CDK4/6 阻害剤や PARP 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤などの新規薬剤が使用されるようになり予後が改善してきていることから、今後リスク低減手術の介入による予後の差を検証することはますます困難ではないかとの意見がでた。Voting では、望ましい効果が「大きい」は 2 票、「中」が 10 票だった。

望ましくない効果について、voting 前までは、RRSO による手術の合併症や更年期症状などが想定され、婦人科領域での検討項目となっていたが、voting の際にバランスを検討するにあたって CQ3 でも評価が必要であると判断され議論された。卵子凍結や人工授精を並行して検討する場合、費用も高額であり、結婚やパートナーに対するサポートも必要になることが考えられた。voting では、望ましくない効果が「中」は 9 票、「さまざま」が 1 票、「わからない」2 票だった。

これら益や害を検討する上で、RRSO の適応・対象者をはっきりさせることが重要であるとの意見がでた。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

今回の検討では、2019 年に Ye-Lei Xiao らのメタアナリシスを採用した。

しかし、過去の大規模な 4 つの先行研究 (Eisen, 2005 ; Domchek, 2006 ; Kauff, 2008 ; Domchek, 2010) では、BRCA 変異保持者において、RRSO 施行により乳癌の発症を約 50%低減すると報告されていた。しかし 2015 年 Heemskerk-Gerritsen が、HBOC 診断時の癌既往者を除外することや、RRSO 施行後の観察期間を人年法 (注：観察した人数とその観察期間をかけたものを基本としてその影響を考える inclusion of person-time RRSO) にてバイアスを除外した結果、BRCA 変異保持者において RRSO による乳癌の発症減少を示さなかった (HR : 1.09, 95%CI : 0.67-1.77) 。

人年法を使用している論文とそれ以外とを分けてメタアナリシスを行う方法も議論されたが、採用したメタアナリシスでは乳癌既発症者、未発症者に分けて検討されている点の実臨床に基づいているとの意見があった。

今回、統計手法としては最高レベルのメタアナリシスを採用し評価をしたが、過去の報告において結果が一定しない変遷を踏まえ、統計の手法を含めた真の評価の難しさや、後ろ向き研究であり背景因子や治療内容のバイアスもあることから、Voting では、エビデンスの確実さについては中とする意見 (8 票)、弱とする意見 (4 票) に分かれた。

③ 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する論文は抽出されなかった。

RRSO を積極的に選択する群は、卵巣癌の発症リスクおよび死亡リスク低減が第一の目的であり、

乳癌発症リスク低減や予後改善については負荷価値的な受け止めにとどまり、その効果に対する期待は、当事者の置かれている状況によりばらつきが予想される。RRSO は挙児希望がない HBOC 患者が対象とされているが、それ以外の RRSO の施行条件が明確になっていない。また、挙児希望の有無に関わらず「年齢や出産経験の有無を問わず、妊娠する能力を失う、ということは女性にとって失意にほかならない」という当事者の意見もあった。

Voting では「重要な不確実性またはばらつきあり」8 票、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」4 票であった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

望ましくない効果について、voting 前までは婦人科領域での検討項目となっていたが、効果のバランスを検討するにあたって評価が必要であると判断され、議論したうえで voting を行った。卵巣癌の医学的管理として RRSO は、有益性が報告されているが、今回検討に採用したメタアナリシスにて乳癌特異的生存率改善や乳癌発症リスクを低下させることから一定の有益はあると考える。Voting では、「おそらく介入が優位」が 11 票、「比較対照がおそらく優位」が 1 票だった。これは 2 回 Voting を行ったが結果は変わらなかった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

BRCA 病的バリエーション保持者にとって、バイアスはあるものの、RRM による乳癌リスク低減効果や乳癌を発症した際に治療にかかる費用などを勘案すると RRSO を行うことで RRM を行わずとも、cost saving につながるとしている。Voting では、「おそらく介入が優位」が 11 票と全票を集めた。

容認性については、RRSO を選択する直接的な目的は卵巣癌の予防だが、乳癌の予防効果あるということは、一つの医療介入（侵襲）で二つの効果を得られるため、容認されるとの意見があった。しかし、出産を希望する年代では、容認できないため、RRSO を行う年齢によって容認の程度にばらつきがあると考えられた。Voting では、「おそらく、はい」9 票、「はい」1 票、「さまざま」2 票だった。

実行可能性については、RRSO の実行は卵巣癌の医学的管理の面から実行可能な介入であることは明らかだが、乳癌発症予防の面からも実行可能な介入である。日本では、RRSO 実施施設に一定の基準が設けられており、全ての医療機関では行えない制限はある。

本邦では 2020 年 4 月より、乳癌または卵巣癌既発症 HBOC 患者に対してリスク低減手術が保険収載され、医療費負担は軽減できたが、保険収載の有無は検討条件から除外した。Voting では、「おそらく、はい」7 票、「はい」5 票だった。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）は BRCA 病的バリエーション保持者における乳癌発症の予防に推奨されるか？について討議し推奨草案は以下とした。

BRCA 病的バリエーション保持者に対し、乳癌発症の予防を目的として、リスク低減卵管卵巣摘出術

(RRSO) を行うことを条件付きで推奨する。

Voting「当該介入の条件付き推奨」10 票、「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨」2 票

【voting 会議で出た条件案】

RRSO の効果は卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜がんの発症予防が主目的。乳癌発症予防効果のみのために実施する際には、RRSO による身体・心理社会的影響も考慮しなければならない。挙児希望がないことが前提になる。

【当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 (2 票)】

過去に行われている幾つかのメタアナリシスの結果が一致しないことから、評価方法が確立されていないのではという疑問が残る。

CQ 3 に基づいて乳癌発症の予防のためだけに考えると、そこまで強く推奨できないという考えに至った。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインでは、「遺伝子変異をもつ挙児希望のない女性にリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) は勧められるか？」の CQ で、乳癌発症リスクについて説明書きがあり、人年法で評価を行っている 3 つの論文をメタアナリシスしたところ、乳癌発症率に有意な減少は認められなかった〔HR 0.89 (95%CI 0.73—1.10) 〕としている。

8. 今後のモニタリング

乳癌発症リスク、乳癌特異的生存率に関しては、引き続きモニタリングが必要である。

Cochrane Library における RRSO のレビューにおいては、*BRCA1* および *BRCA2* に分け、RRSO を受ける年齢 (50 歳≧、50 歳<) での違いについて解析されており、そのような観点からの研究結果も注目しつつ解釈していく必要がある。⁷⁾

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

1) Xiao YL. et al. Clin Breast Cancer. 2019 Feb;19(1):e48-e65.

Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review.
PMID- 30470623

2) Schrauder MG. et al. Breast. 2017 Apr;32:186-191.

Cost-effectiveness of risk-reducing surgeries in preventing hereditary breast and ovarian cancer.
PMID- 28214786

- 1 3) Modaffari P. et al. J Clin Med. 2019 Mar 5;8(3):313. Concerns and Expectations of Risk-Reducing
2 Surgery in Women with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. PMID- 30841601
3 4) Shigehiro M. et al. Jpn J Clin Oncol. 2016 Mar;46(3):254-9.
4 Study on the psychosocial aspects of risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1/2
5 mutation carriers in Japan: a preliminary report. PMID- 26685323
6 5) Finch A. et al. Clin Genet. 2009 Mar;75(3):220-4. Breast and ovarian cancer risk perception after
7 prophylactic salpingo-oophorectomy due to an inherited mutation in the BRCA1 or BRCA2 gene.
8 PMID- 19263514
9 6) Madalinska JB. et al. J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):6890-8.
10 salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary
11 ovarian cancer.
12 PMID- 16129845
13 7) George U Eleje et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD012464.
14 Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations
15

16 以下参考資料

- 17 文献検索式 (Web掲載)
18 エビデンス総体評価シート (Web掲載)
19 SRレポート (Web掲載)
20 Evidence to decision フレームワーク (Web掲載)
21

乳癌 CQ7

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者に対して新規乳癌発症予防のためにタモキシフェン(TAM)は推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者に対して新規乳癌発症予防のために TAM を内服することを条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、エビデンスの確実性：弱、合意率 100% (10/10)】

◎推奨文

最新のメタアナリシスの結果より BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者は TAM 内服により新規乳癌の発症が抑制されることが報告されている。しかしながら、至適投与量や至適投与期間に関しては研究間に非一貫性があること、全生存期間の延長効果や BRCA1 と BRCA2 での効果の違いに関しては不確実性が存在する。また、ホルモン感受性陰性乳癌患者においては、保険適用外となっていることには留意が必要である。TAM 内服による乳癌発症予防効果は、RRM による乳癌発症予防の代替ではないこと、TAM 内服後でも造影 MRI 等による乳房サーベイランスが必要であることに注意が必要である。

解説文

1. CQ の背景

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者において、新規乳癌(対側乳癌)の発症が、BRCA 病的バリエーションを有さない場合と比較して多いことが示されている。TAM はホルモン受容体陽性乳癌では術後内分泌療法として確立した治療薬ではあるが、新規乳癌発症予防に特化した効果やホルモン受容体陰性乳癌での治療効果は明らかとなっておらず、対象患者において新規乳癌発症予防を目的として内服することの意義については検討の余地がある。この CQ が明らかとなることにより、特にホルモン受容体陰性乳癌で新規乳癌発症予防を目的として TAM を内服すべきかどうかについての治療選択に有用である。

2. アウトカムの設定

本 CQ では TAM 内服群者と非内服実施の 2 群間で、「新規乳癌発症リスク (対側乳癌)」、「全生存率」、「副作用」、「費用」、「患者の満足度」を評価した。

3. 採用論文

1 編のコホート研究と 4 編の症例対照研究、これらのうち 4 編を用いたメタアナリシスを選択した。また BRCA 病的バリエーション保有者に限定せずに未発症者を対象として実施されたランダム化比較試験 2 編を「副作用」の評価として採用した。システマティックレビュー(は、正しい search strategy で論文が選定されており、SR チームが 2 次スクリーニングで抽出した論文が 4 編含まれていた。また、この

論文以降に新しい報告がなく、このメタアナリシスの結果を採用することとした。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

① 新規乳癌発症リスク (対側乳癌)低減効果

新規乳癌発症リスク (対側乳癌)について、4編の後ろ向き観察研究と、これらをメタアナリシスした1編が採用された (1-5)。BRCA1 および2病的バリエーションを有する患者群においてもタモキシフェンによる予防効果は認められた。Metcalf らによると BRCA1 よりも BRCA2 で HR:0.73(95%CI:0.4-1.15)で予防効果が高い傾向があるという報告もあり、その生物学的特徴からも BRCA1 と BRCA2 は個別に検討される必要性も示唆されたため分離したものも記載した (2)。

さらに Gronwald らの報告では、従来の pivotal clinical trial の報告とは異なり短期間の TAM 投与のほかが予防効果が高いとの結論になっており、その内容の解釈や臨床への適応は十分な検討が必要と考えられる (6)。

研究の異質性、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることからエビデンスの確実性は弱とした。

② 全生存率 (Overall survival: OS)

全生存率について検討した研究は存在しなかった。

③ 副作用

副作用について、2報の論文が参照された。いずれも BRCA病的バリエーションを有する患者のみを対象とした試験ではない。Fisher B 2005, J Natl Cancer Inst.では骨折 32%減少(RR=0.68,95%CI,0.51-0.92)、脳梗塞(RR=1.42),DVT(1.44), 白内障、虚血性心疾患(0.91),肺塞栓症(2.15)の発症率は既報と同等であった。子宮内膜癌は TAM によるリスク増加を認めた(RR=3.28,95%CI,1.82-6.03) (7)。Cuzick J 2015, Lancet Oncol において Placebo と比較した各有害事象の OR (95%CI)は、血栓症 (深部静脈血栓症: 1.72(1.07-2.85), 肺塞栓症:1.37 (0.76-2.49), 表在性血栓性静脈炎: 1.70 (1.22-2.37)), 心血管イベント (心筋梗塞: 0.76 (0.24-1.67), 狭心症 1.18 (0.72-1.17)), 脳血管イベント (脳梗塞/脳血管発作 1.07 (0.62-1.86), 一過性脳虚血発作 0.67 (0.40-1.12)) (8)。子宮内膜癌は全体では 1.45 (0.79-2.71, p= 0.19) と TAM 群で多い傾向にとどまる、一方で内膜癌による死亡は TAM vs Placebo で 5 vs 9 と 頻度が高く、既報(1.9 vs 1.1 per 10 000 women-years) (9)と同様であり注意を要する

研究の異質性、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることからエビデンスの確実性は弱とした。

④ 費用

費用について検討した研究は存在しなかった。

⑤ 患者の満足度

患者の満足度について検討した研究は存在しなかった。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

1 編のコホート研究と 4 編の症例対照研究、これらのうち 4 編を用いたメタアナリシスから、

- ・新規乳癌発症リスク (対側乳癌)
- ・全生存率
- ・副作用
- ・費用
- ・患者の満足度

の 5 つのアウトカムについて検討した。

メタアナリシスでは TAM 内服により対側乳癌発症リスクは 44%減少した。*BRCA1/2* のいずれの病的バリエーションでも有効性は同等であった (3)。

BRCA 病的バリエーション保持者のみを対象としていない 2 編の観察研究が参照された。各有害事象の発症頻度は高くないものの、心血管イベント、子宮内膜癌の発症リスクが上昇することが示された。特に TAM を予防的に内服する場合、子宮内膜癌の増加が問題となるが、その発症頻度は増加するものの絶対数が少なく、望ましくない効果の程度としては中と判断した。

全生存率、費用、患者の満足度について採用された文献はなかった。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論には、乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 12 名が参加した。投票は経済的 COI などの理由から 2 名の委員が棄権し、10 名で行った。

① アウトカムの解釈について

本 CQ を優先事項と考えるかどうかについては「はい」9 名、「おそらく、はい」1 名であり優先事項であると判断した。リスク低減手術以外のリスク低減方法の選択肢であるため推奨度を検討する必要があること、*BRCA2* に対する予防内服については国内で研究が実施されていることが報告された。望ましい効果については「大きい」が 10 名であり、メタアナリシスの結果リスクの低下が認められていることから効果が大きいことが意見された一方で、サブタイプごとの効果の違いが不明である点についての懸念が示された。望ましくない効果については「中」8 名、「小さい」2 名であった。一つ一つの有害事象は小さいものの、長期内服によってリスクが大きくなる可能性があること、更年期症状などの体調変化は患者自身にとっては生活への影響が大きいことが指摘された。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全体のエビデンスについてはコホート研究のみしか存在しないことから弱も考慮されるものの、メタアナリシスが存在することから中途考えたとの意見が出された。また、TAM の添付文書には副作用についての記載が少ないことが指摘された。投票を行い、「中」が 2 名、「弱」が 8 名でありアウトカム全体に対するエビデンスの確実性は「弱」と判断した。

③ 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する論文は抽出されなかった。副作用についての懸念や RRSO などの別の選択肢との比較との点が議論された。欧米のデータが多く、心血管イベントについては欧米人と日本人で異なる可能性が指摘された。投票の結果「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」が 7 名、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」2 名、「重要な不確実性またはばらつきあり」1 名であり、アウトカム全体に対する「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断した。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

メタアナリシスでリスク比の改善が示されており、益である対側乳がんリスク低減効果に比べると TAM による副作用は小さいと考えられた。その一方で、予防のための内服であること、内服期間や量、服薬アドヒアランスの状況もわからないことから「おそらく」とすべきとの意見が出た。投票の結果、「おそらく介入が優位」が 10 名であり、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「おそらく介入が優位」と判断した。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する論文は抽出されなかった。TAM についてはジェネリックが多数あるが、費用対効果を検討した研究はなく「採用研究なし」10 名であった。容認性は当事者にとって重要な選択肢であること、薬剤自体が乳癌治療薬として保険償還されていることから社会的・医療的に容認されるとの意見があり、投票の結果「おそらく、はい」9 名、「さまざま」1 名であり、容認性については「おそらく、はい」と判断した。実行可能性についてはホルモン受容体陰性乳癌では術後治療としてホルモン療法は実施されないため薬剤費用の負担が増えるなどを考慮する必要があることが指摘された。予防内服の用量や期間については根拠とするエビデンスが乏しいことが指摘された。国内で実施している臨床試験では TAM 10mg(治療量の半量)3 年間、イタリアの研究では TAM 5mg を 3 年間の内服であった。*BRCA1* 陽性ではトリプルネガティブ乳癌の発症が多く、*BRCA2* ではホルモン受容体陽性乳癌の発症が多いこと、今回参照した文献ではサブタイプごとの検討なされておらず、特にトリプルネガティブ乳癌の発症は抑えられない可能性があることについての指摘がなされた。海外では *BRCA1* に対してデノスマブを予防投与する臨床研究が実施されていること、国内で未発症者を対象として実施されている TAM の予防内服に関する臨床試験では *BRCA2* を対象としている。実行可能性についての投票では「はい」2 名、「おそらく、はい」8 名であり、実行可能性は「おそらく、はい」と判断した。なお、TAM の保険での適応症は「乳癌」であり、厳密には「新規乳癌発症予防」については保険収載されていない。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、「*BRCA* 病的バリエーションを有する乳癌患者に対して新規乳癌発症予防のために TAM は推奨されるか？」について討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者に対して新規乳癌発症予防のために TAM を内服することを条件付きで推奨する。

10/10 名 (100%) で推奨草案を支持し、採用が決定した。前述の通り、今後は *BRCA1* と *BRCA2* を分けて新規乳癌発症についての研究が進められると考えられること、海外では臨床試験が始まっていることから、*BRCA1/2* をまとめて評価している本 CQ の推奨としては条件付きとなった。また、対側乳癌の発症としては他にリスク低減乳房切除術(RRM)があり、対側乳癌の発症予防として TAM を内服することは RRM を選択しないことが条件となる。RRM と TAM の予防内服の対側乳癌発症予防効果については比較検討はなされておらず、どちらを優先すべきかということについては本 CQ 内では述べられない。なお、対側乳癌予防としての保険適応がないことは前述のとおりである。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO の乳癌リスク低減のための内分泌療法のガイドラインでは乳癌高リスクの場合に内分泌療法による化学療法が推奨されており、TAM 20mg 5 年間が標準的な投与法として推奨されているものの、上皮内癌を有する患者を対象とした臨床試験の結果から上皮内癌を有する患者に対しては TAM 5mg 3 年間の内服がオプションとなり得ると記されている。なお、ASCO の遺伝性乳癌マネジメントガイドラインでは化学予防については言及はない。NCCN のガイドラインでは *BRCA1/2* キャリアについての TAM 投与は他の乳癌ハイリスクと比較して十分な研究がなされておらず、限られた後向き研究でのみ効果が示されていると記されている。ESMO の HBOC ガイドラインでは乳癌既発症の場合、ホルモン受容体陰性であってもタモキシフェンの内服により対側乳癌のリスク低減が認められるものの、症例数が少ないことなどが指摘されている。

8. 今後のモニタリング

本 CQ の結論については *BRCA1* および 2 を区別せずにシステマティックレビューを実施した結果に留意が必要である。乳癌発症ハイリスク者に対するタモキシフェンによる乳癌化学予防を評価した最大のランダム化比較試験である NSABP-P1 試験で後向きに *BRCA* 病的バリエーションを評価した研究では、*BRCA2* でのタモキシフェンによる乳癌発症予防効果が認められるものの、*BRCA1* では認められていない。前述のように、*BRCA1* と 2 では発生する乳癌のサブタイプが異なっており、ホルモン受容体陽性の割合が大きく異なる(*BRCA1* では 70~80%がホルモン受容体陰性なのに対し、*BRCA2* では 70~80%がホルモン受容体陽性)。理論的にはホルモン療法はホルモン受容体陽性乳癌の発症を抑えると考えられるため、今後のガイドラインでは *BRCA1* と 2 を分けた評価が必要である。現時点では結果が存在しないものの、*BRCA1* 病的バリエーションに対するデノスマブを用いた予防研究や、国内で実施されている *BRCA2* 病的バリエーションに対するタモキシフェンを用いた予防研究があり、これらの結果によってそれぞれの遺伝子ごとに今後は推奨が変わってくると考えられる。

更に、*BRCA* 病的バリエーションを有する場合には TAM の内服以外にも、MRI などを用いたサーベイランスやリスク低減乳房切除術が選択肢となる。これらのオプションの内どれを選択すべきかということについては検討されておらず、ガイドラインの適用の際には十分に患者と話し合うことが重要であり、また実際に患者がどのような選択肢を選ぶかについての観察研究も必要であろう。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文(本誌掲載)

1. Lancet. 2000 Dec 2;356(9245):1876-81.(PMID 11130383)
2. J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22(12):2328-35.(PMID 15197194)
3. Breast Cancer. 2015 Jul;22(4):327-34.(PMID 26022977)
4. J Clin Oncol. 2013 Sep 1;31(25):3091-9.(PMID 23918944)
5. Breast Cancer Res Treat. 2010 Sep;123(2):491-8.(PMID 20135344)
6. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jul;146(2):421-7.(PMID 24951267)
7. J Natl Cancer Inst. 2005 Nov 16;97(22):1652-62. (PMID 16288118)
8. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):67-75. (PMID 25497694)
9. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. (PMID 21802721)

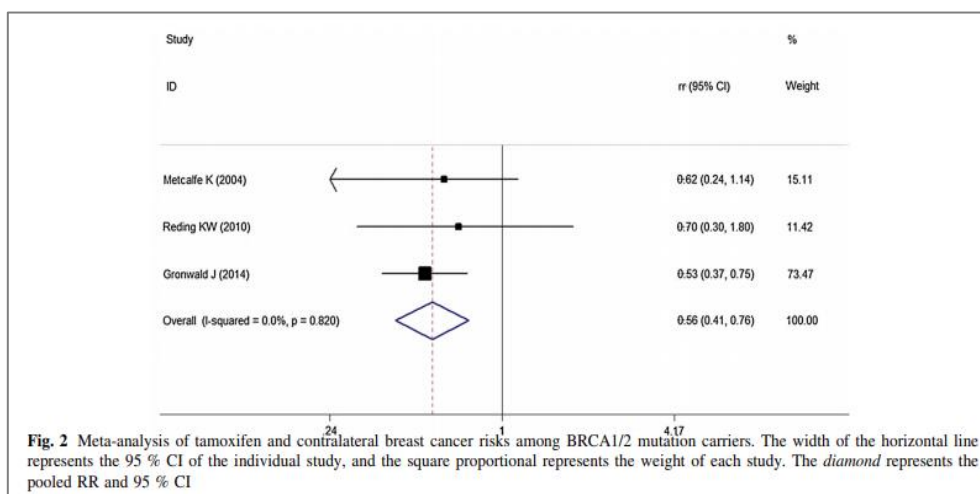
以下参考資料

文献検索式 (W e b 掲載)

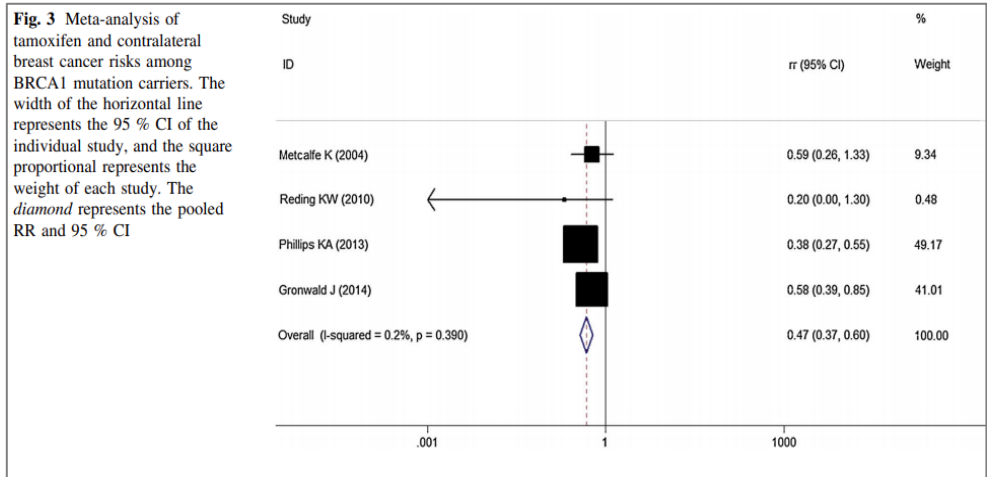
エビデンス総体評価シート (W e b 掲載)

S R レポート (W e b 掲載)

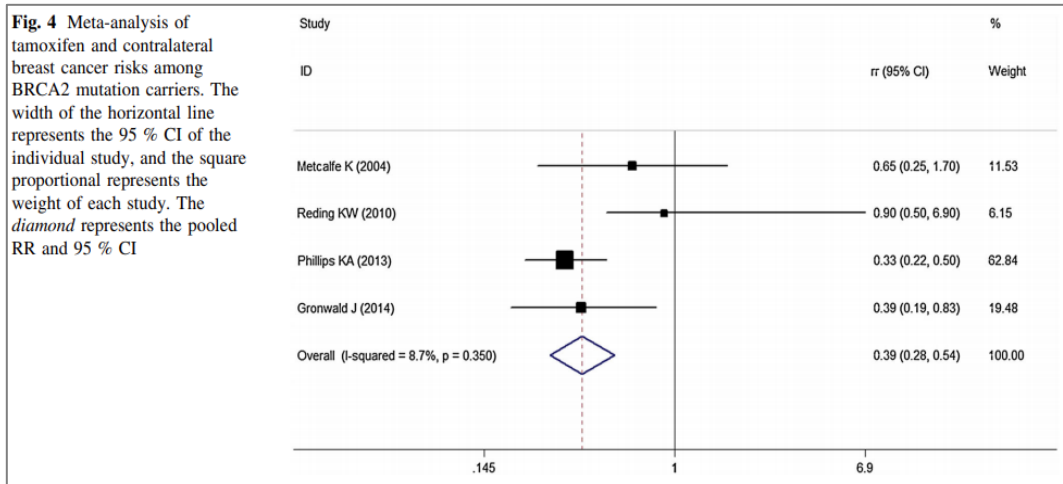
Evidece to deision フレームワーク (W e b 掲載)



BRCA1/2



BRCA1



BRCA2

Xu et al, Breast Cancer (2015) 22:327–334 より引用

乳癌 CQ8

BRCA 病的バリエントを有する転移再発乳癌に対し、白金製剤の投与は推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエントを有する転移再発乳癌に対し、白金製剤の投与を条件付きで推奨する。
(エビデンスの確実性：弱、推奨のタイプ：条件付き推奨、合意率：100% (11/11))

◎推奨文

これまでの臨床試験の結果から BRCA 病的バリエントを有する転移再発乳がんに対する白金製剤の投与により無増悪生存期間 (PFS) や奏効割合 (ORR) が改善される可能性が示唆されている。ただし、いずれの臨床試験も BRCA 病的バリエントのみを対象としたものではなく、サブ解析の結果であることから、エビデンスの不確実性が残る。また、転移再発がんに対して白金製剤は保険適用外 (2021 年 2 月現在) であることは診療上の障壁となっている。

解説文

1. CQ の背景

BRCA 病的バリエントを有する HER2 陰性転移再発乳癌患者に対する白金製剤の意義を検討した。転移再発乳癌患者の約 5 % が BRCA 病的バリエントを有し、これらは DNA 阻害薬である白金製剤に感受性が高いと報告されている。生存期間の改善や副作用などの観点から、アンスラサイクリンやタキサンなどの標準的化学療法薬と比べた臨床的有用性については検討の余地がある。化学療法薬の選択に先立ち、患者、担当医の治療決断の一助となることが望まれる。

2. アウトカムの設定

本 CQ では白金製剤を含む治療群と含まない治療群の 2 群間で、「全生存期間(OS)」「無増悪生存期間(PFS)」「合併症」「医療コスト費用」「患者の意向」「患者満足度」を評価した。

3. 採用論文

介入研究 2 編を選択した。「PFS」「OS」「合併症」「費用対効果」「患者の希望」に関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックビューの結果(エビデンスの要約)

BRCA 病的バリエントを有する転移再発乳癌患者のみを対象とし、白金製剤と標準治療を比較した無作為化比較試験は存在しない。BRCA 病的バリエントを含むトリプルネガティブタイプを対象としたランダム化比較試験が 2 つ存在する (TNT 試験¹、CBCSG006 試験²)。いずれもサブグループ解析結果を採用した。また、BRCA バリエントは割付因子でなかった。このためエビデンスの確実性は弱いと

判断した。

① 無増悪生存期間ならびに全生存期間

TNT 試験は 1 次または 2 次治療がほとんどで、CBCSG006 は一次治療が対象の試験であった。これらの *BRCA* 病的バリエントを有する集団の部分解析の結果から、白金製剤の PFS に関する有効性は示唆されるが、OS の延長に寄与するか定かでない。TNT 試験では病的バリエントを有する 43 人中 11 人が ER 陽性であった。

TNT 試験の *BRCA* 病的バリエントにおけるサブグループ解析では、PFS はカルボプラチン群で良好な傾向がみられた (PFS 中央値 6.8 か月 vs 4.4 か月、 $p = 0.002$)。ORR はカルボプラチン 66.7%、ドセタキセル 35.7%であった¹。CBCSG006 試験全体では PFS はシスプラチン+ジェムシタビン群(GP)がパクリタキセル+ジェムシタビン (GT) より優れており (HR 0.692, 95% CI 0.523–0.915)、*BRCA* 病的バリエントにおけるサブグループ解析でも PFS は GP 群で優れる傾向がみられた (PFS 中央値 8.90 か月 vs 3.20 か月、 $p = 0.459$)²。ORR は GP 83.3%、GT 35.7%であった²。

TNT 試験の *BRCA* 病的バリエントにおけるサブグループ解析では、カルボプラチンによる有意な OS 延長は見られなかった ($p = 0.97$)¹。CBCSG006 の全体解析では GP 群で、GT 群と比較して OS 延長を示していたが、*BRCA* バリエントに限った結果は不明である²。

これらのエビデンスとしては早期ラインでの報告が主体となっており、late line での効果には不確実性が残る。

② 合併症

TNT 試験より、グレード 3、4 の血液毒性はカルボプラチンよりドセタキセルで多くみられた。重篤な有害事象もドセタキセルでより多く見られた (カルボプラチン 102, ドセタキセル 174)。非血液毒性に関しては差が無かった。

③ 費用対効果

採用論文無し。

④ 患者の希望

採用論文無し。

5. システマティックレビューのまとめ

システマティックレビューでは 5 つの臨床試験が抽出された¹⁻⁵。5 試験のうち、2 試験は白金製剤単剤とタキサンとの比較 (うち一つは TNT 試験)、1 試験は白金製剤単剤の *BRCA* 病的バリエント保持者と非保持者間での比較、その他 2 試験は併用療法同士の比較である (うち一つは CBCSG006 試験)。白金製剤単剤で投与している論文では、対照群 (タキサン) と比較してよい奏効率が得られている^{1,3}。*BRCA* 病的バリエントの有無で比較をした試験 (TBCRC009) では、*BRCA* 病的バリエント群でよい奏効率を得られる傾向はあったが、有意差を認めなかった⁴。白金製剤と他剤を併用している 2 試験では、介入群・対照群いずれのレジメンも我が国の転移・再発乳癌に対して一般的に行われているものではな

く、また直接的に白金製剤の有用性を示すものではないが、白金製剤を含むことでアウトカムが悪化するということはない^{2,5}。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論は、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 1 名の 12 名が参加した。投票は 1 名が棄権し、11 名でおこなった。

① アウトカムの解釈について

この問題が優先事項であるかについては委員の中で判断が分かれた。現在の日本において保険適用となっていない薬剤であるため優先事項ではないとされる意見がある一方、諸外国では一般診療に用いられている現状から保険適用の有無を超えて優先事項であるという意見も聞かれた。患者側からは海外での承認に近づいてほしいという希望からも、優先事項として考えたいとの意見もあり、最終的にはいいえ 1 名、おそらくいいえ 3 名、おそらくはい 6 名、おそらく、わからない 1 名の結果となった。

予期される望ましい効果に関しては PFS の改善効果を強くとらえ中が 2 名、OS の延長効果がないことやサブセットからの結果であることなどから小さいとしたのは 4 名、現状のエビデンスからはわからないとの回答が 5 名であった。

予期される望ましくない効果は主に化学療法の副作用を念頭にディスカッションが行われたが、白金製剤の副作用が他化学療法剤と比較して副作用が強いかと考えた場合には小さいとの判断で全員一致した。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

2 つの試験のサブグループ解析であることや無作為化の際にバリエーションの有無で層別化されていないことなどを考え合わせると確実性は弱という意見で全員一致であった。

③ 患者の価値観や意向はどうか

価値観に関する文献はなかったものの、転移・再発の状況においては「全生存期間(OS)」「無増悪生存期間(PFS)」「副作用」などの価値観の置き方には重要な不確実性またはばらつきはおそらくないのでとの投票が 8 名、不確実性またはばらつきの可能性はあるだろうとの投票が 3 名であった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

白金製剤の使用により PFS の改善が期待できることや他薬剤と比べても特異な副作用が増えているわけでない点などを考えるとおそらく介入が有意が 6 名、介入が有意が 5 名であった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果については 9 名が採用研究なしと回答したが、保険適用になっていない現状などからいずれも優位でない 1 名、奏効へ期待からおそらく介入が優位 1 名であった。

一部の乳癌には白金製剤が使用されている現状や癌腫横断的に広く使用されている薬剤であること

などから容認性についてはおそらくはいに 8 名、わからないには 3 名、実行可能性についてはおそらくはいに 9 名、はい 1 名、さまざまに 1 名の投票があった。

⑥ 推奨のグレーディング

上記議論を通じ、白金製剤は望ましいオプションの一つとして期待したいとの意見が多く聞かれ全員一致で当該介入の条件付き推奨で全員一致した。

以上より、白金製剤について討議し推奨草案は以下とした。

推奨：*BRCA* 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対し、白金製剤の投与を条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：弱、推奨のタイプ：条件付き推奨、合意率：100% (11/11)】

条件付き推奨について：いずれの臨床試験も *BRCA* 病的バリエーションのみを対象としたものではなく、サブ解析の結果であることから、エビデンスの不確実性が残る。また、転移再発がんに対してはプラチナ白金製剤は保険適用外（2021 年 2 月現在）であることに留意する。

推奨文：これまでの臨床試験の結果から *BRCA* 病的バリエーションを有する転移再発乳がんに対する白金製剤の投与により PFS や ORR が改善される可能性が示唆されている。ただし、いずれの臨床試験も *BRCA* 病的バリエーションのみを対象としたものではなく、サブ解析の結果であることから、エビデンスの不確実性が残るためこれらのエビデンスに沿って投与を検討することに対しては弱く推奨する（推奨の強さ<弱>/エビデンスの確実性<弱>）との意見も聞かれた。また、転移再発がんに対して白金製剤は保険適用外（2021 年 2 月現在）であることは診療上の障壁となっている。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO (2020 年版)ではタキサンと比べて白金製剤の使用が推奨されている⁶。(Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)

NCCN (ver5.2020), preferred regimen と掲載されている⁷。

ESMO (2011 年版)明確な推奨なし⁸。

8. 今後のモニタリング

「*BRCA* 遺伝子病的バリエーション」と一括しており、病的バリエーションでも塩基の変異の場所は複数あるのに、一括して扱うことについて監視と検評価が求めると考えられ、伝子の変異の位置によっては、その機能に違いがあり、疾患との関連性が一様でないことは他の疾患でも多く認められている。本来であれば、病的バリエーション（変異部分）の違いによる機能解析が望まれる。変異の多様性と治療の効果の関連について今後の課題であるとの意見が聞かれた。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

1. Tutt A, et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 May; 24(5): 628–637.
2. Zhang J, et al. Biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1741-1747.
3. Duvic M, et al. Results from a Phase I/II Open-Label, Dose-Finding Study of Pralatrexate and Oral Bexarotene in Patients with Relapsed/Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma. Clin Cancer Res. 2017 Jul 15;23(14):3552-3556.
4. Isakoff SJ, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. JCO 2015 June 10; 33(17), 1902-1909
5. Han HS, et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. Ann Oncol. 2018 Jan 1;29(1):154-161.
6. Tung NM, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol 38:2080-2106
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer Version 5.2020-July 15, 2020
8. Balmaña J, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. VOLUME 22, SUPPLEMENT 6, vi31-vi34.2011

以下参考資料

- 文献検索式 (Web掲載)
- エビデンス総体評価シート (Web掲載)
- SRレポート (Web掲載)
- Evidence to decision フレームワーク (Web掲載)

乳癌 CQ9

BRCA 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対し、PARP 阻害薬の投与は推奨されるか？

◎推奨

BRCA病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対し、PARP 阻害薬の投与を条件付きで推奨する。
【エビデンスの強さ：強、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：90% (9/10)】

◎推奨文

これまでの臨床試験の結果から、アンスラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤既治療の HER2 陰性転移再発乳がんに対する PARP 阻害薬の投与により無増悪生存期間（PFS）の延長が認められることは明らかである。ただし、全生存期間の延長は認めていないことを患者と共有した上で投与することが望ましい。

解説文

1. CQ の背景

BRCA 病的バリエーションを有する HER2 陰性転移再発乳癌患者に対する poly (ADP-ribose) polymerase (PARP 阻害薬) の意義を検討した。

乳癌のうち 5% 程度の症例は BRCA 病的バリエーションを有する。これらの乳癌は、PARP 阻害薬やプラチナ系薬剤に感受性が高い。これは相同組み換えによる DNA 二本鎖切断修復能が低下しているためである。PARP は DNA 一本鎖切断の塩基除去を修復し、PARP 機能が抑制されると DNA 一本鎖切断が蓄積されて、DNA 二本鎖切断が生じる。BRCA1/2 遺伝子変異のある細胞では DNA 二本鎖切断が修復されないため、PARP 阻害薬により合成致死が誘導される。

2. アウトカムの設定

本 CQ では PARP 阻害薬を含む治療群と含まない治療群の 2 群間で、「全生存期間(OS)」「無増悪生存期間(PFS)」「合併症」「医療コスト費用」「患者の意向」「患者満足度」を評価した。

3. 採用論文

介入研究 5 編、観察研究 5 編、観察研究の統合解析 1 件を選択した。「PFS」「OS」「合併症」「費用対効果」「患者の希望」に関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

3 つの第三相試験と 2 つの第二相試験を選定した。第三相試験の 1 つは、転移性乳がんに対する化学療法未治療集団において、carboplatin とパクリタキセル併用療法に veliparib の上乗せを検討する試験である¹。本邦では標準治療ではない併用化学療法をバックボーンとしているため非直接性が著しい。

残りの2つの第三相試験(OlympiAD 試験²、EMBRACA 試験³)は均一で非直接性はない。
2つの無作為化比較第二相試験では併用療法が非標準的なもの (temozolomide, carboplatin, パクリタキセル) であり、非直接性が著しい^{4,5}。

① 無増悪生存期間ならびに全生存期間

日本乳癌学会ガイドライン (2018 年版) で両エンドポイントに関して 2 試験 (OlympiAD 試験²、EMBRACA 試験³) の統合解析が行われており、PFS では PARP 阻害薬群で有意な延長を認め (HR 0.56, 95%CI 0.45-0.68, $p < 0.0001$)、OS では有意ではないが延長する傾向が認められた (HR 0.83, 95%CI 0.66-1.04, $p = 0.11$)。両試験は HER2 陰性を対象とし、当該 CQ の対象に関するもので、非直性は小さく、有効性では不均一性も認められない。エビデンスの確実性は強と判断した。

② 合併症

上記2つの第三相比較試験からの結果では、Olaparib と化学療法の比較では、グレード3以上の有害事象の頻度は Olaparib 群で低かった (36.6 vs. 50.5%) が²、Talazoparib と化学療法の比較では、グレード3以上の血液毒性が Talazoparib 群で高く (55 vs. 38%)、非血液毒性に大きな差はなかった (32 vs. 38%)³。

③ 費用対効果

1 編の観察研究によると、BRCA 遺伝子検査に引き続く Olaparib 治療と化学療法単独による治療を比較した観察研究では、化学療法と比較して JPY14,677,259/quality-adjusted life year の増加を認める。得られる効果に対して高コストであると評価された⁶。

④ 患者の希望

これに関する研究報告はない。対象となる集団は40代、50代を中心とした女性が大部分であり、社会的な役割や経済的な背景にばらつきが予想されるが、おおむねその価値基準にはばらつきは無いと考えられる。生存期間、副作用の種類や程度、経済的負担などが、治療の価値を判断する上で重要と思われる。選定した研究もこれら进行评估・解釈している。

5. システマティックレビューのまとめ

5つのRCTが抽出され、このうち2つが重篤な非直接性が認められなかった(OlympiAD、EMBRACA)。いずれもがん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とし、化学療法と比較して PARP 阻害薬群で PFS、OS、安全性をエンドポイントとしている^{2,3}。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論は、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師3名、婦人科領域医師2名、遺伝領域医師3名、患者・市民2名、遺伝看護専門看護師1名、認定遺伝カウンセラー1名の12名が参加した。投票は1名が棄権し、11名でおこなった。

① アウトカムの解釈について

この問題が優先事項であるかについてはおそらくはい 1 名、はい 9 名と *BRCA* 病的バリエーションに対する分子標的治療であり委員の間で優先度はおおむね一致をしていた。

予期される望ましい効果は臨床試験における PARP 阻害薬の効果や内服薬であり臨床上のマネジメントのしやすさからも全員一致でおおきいとの判断に至った。また副作用を念頭に置いた予期される望ましくない効果は中 9 名、小さい 1 名という意見でおおむね一致した見解であった。また、新規の薬剤であり長期の安全性の追跡は重要であるとの意見も聞かれた。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

第二相・第三相の無作為化比較試験が複数あることから全員一致で強と判断された。

③ 患者の価値観や意向はどうか

エビデンスがしっかりした治療選択であり、重要な不確実性またはばらつきはなし 1 名、おそろくなし 6 名であった反面、患者側からは副作用に苦しむより治療を行わず残された時間を有意義に使いたいと判断する患者もいることなどを事例にあげ重要な不確実性またはばらつきの可能性ありには 3 名の投票があった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

PFS の延長が明らかなことと副作用の比較を考え合わせると全員一致でおそらく介入が有意という意見であった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果を *QUALY* の改善にかかる費用として換算すると効果のわりに高価な薬剤と考えられる面もあるが、転移再発治療を行っている患者目線からは効果に期待する向きも大きいと予測されること、費用対効果の判断が一人一人の患者さんの意思決定にどの程度反映されるべきものなのかに関する疑問なども聞かれ最終的に比較対象がおそらく優位 9 名、おそらく介入が優位 1 名の結果となった。

エビデンスがしっかりしていることや、エビデンスの根拠となる試験に日本人集団が含まれていることから容認性を肯定的にとらえる意見としておそらくはい 5 名、はい 1 名の結果であったが、家族まで含めた関係者まで広げた時にはこの選択肢が妥当かに関してはさまざま 1 名、分からない 2 名の結果であった。

現行の保険制度下で処方可能な薬剤であり実行可能であるという意見で全員一致であった。

⑥ 推奨のグレーディング

当該介入の条件付き推奨 9 名、当該介入の強い推奨 1 名

以上より、PARP 阻害薬について討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：推奨：*BRCA* 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対し、PARP 阻害薬の投与を条件付きで推奨する。

【エビデンスの強さ：強、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：90% (9/10)】で推奨草案を支持し、採用が決定した。

【voting 会議で出た「条件付き推奨」の条件案】

アンスラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤既治療の HER2 陰性乳がんのみの保険適用、不確実性：OS の結果がない、費用対効果が低い、二次発がんについてのデータもあるなお、委員からは、「研究上の優先事項：「BRCA 遺伝子病的バリエーション」と一括しており、病的バリエーションでも塩基の変異の場所は複数あるのに、一括して扱うことについて監視と検評価が求めると考える。遺伝子の変異の位置によっては、その機能に違いがあり、疾患との関連性が一様でないことは他の疾患でも多く認められている。本来であれば、病的バリエーション（変異部分）の違いによる機能解析が望まれる。変異の多様性と治療の効果の関連について検討課題である」との意見があった。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO: 一次から 3 次治療で化学療法の代替治療として強く推奨されている。プラチナとの比較データはない⁷。(Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)

NCCN では preferred regimen として掲載されている⁸。

ESMO(2020 年版)では PARP 阻害薬の適応検討のため BCRC 遺伝子変異検索が推奨されている。[germline (LOE I), tumour (incorporating germline and somatic) (LOE I) and somatic (LOE I/II)] (Level of agreement ¼ 100%; total agreement)⁹

8. 今後のモニタリング

第三相試験における OS に関する報告をモニタリングしてゆく。

高額な新規分子標的薬のため費用対効果

病的バリエーションの部位・タイプの違いに伴う奏効の差異などがモニタリング

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

1. Diéras V, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1269-1282.

2. Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017 June 4; 377:523-33.

3. Litton JK, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2018 Aug.15;379:753-63.

4. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. Han HS, et al. Ann Oncol. 2018 Jan 1;29(1):154-161.

5. Somolo G, et al. Efficacy of the PARP Inhibitor Veliparib with Carboplatin or as a Single Agent in

- 1 Patients with Germline BRCA1- or BRCA2-Associated Metastatic Breast Cancer: California Cancer
2 Consortium Trial NCT01149083. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4066-4076.
- 3 6. Saito S, et al. Cost-effectiveness of BRCA1/2 mutation profiling to target olaparib use in patients with
4 metastatic breast cancer. Per Med. 2019 Nov;16(6):439-448.
- 5 7. Tung NM, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology,
6 American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol
7 38:2080-2106
- 8 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer Version 5.2020-
9 July 15.2020
- 10 9. Miller RE, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous
11 recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Ann Oncol.
12 2020;31(12):16006-1622.
- 13
- 14 以下参考資料
- 15 文献検索式 (W e b 掲載)
- 16 エビデンス総体評価シート (W e b 掲載)
- 17 S R レポート (W e b 掲載)
- 18 Evidece to deision フレームワーク (W e b 掲載)
- 19

乳癌 FQ1

BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者に対する周術期薬物療法は、非保持者と同様の治療が推奨されるか？

◎ステートメント

BRCA 病的バリエーションを有する周術期乳癌患者に対し、アンスラサイクリン系薬剤やタキサン系薬剤以外に特定の薬物を勧めるほどのデータはない。

◎背景

BRCA 病的バリエーション保持者の乳癌は DNA 傷害作用のある白金製剤や PARP 阻害薬に感受性が高いと考えられており、周術期化学療法における、これらの有効性に関して検討を行った。乳癌の標準的周術期化学療法はアンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を用いたレジメンであり、これらに白金製剤、あるいは PARP 阻害剤を追加した試験治療と、標準治療を比較した臨床試験を検索した。3 つの RCT と 2 つの統合解析が抽出された。BRCA キャリア集団に関する統合解析は 2 つの RCT の統合解析だが、いずれも BRCA 病的バリエーションの有無を割付因子に採用していない。また、PARP 阻害剤の追加効果を検証した第三相試験の結果が未報告のため、当該 CQ は FQ とした。

さらに、BRCA キャリアの周術期乳癌におけるアンスラサイクリン系薬剤と白金製剤の有効性を直接比較した無作為化第二相試験の結果が報告されている。

◎解説

メタアナリシスのひとつは TNBC を対象とした 9 つの RCT (n=2109) で、うち 2 つの RCT (GeparSixto GBG66, BrighTNess) における BRCA キャリアのサブ解析 (n=96) がなされている (1)。BRCA キャリアにおいて、アンスラサイクリン、タキサン系薬剤よりなる標準治療に比べ、白金製剤の追加による pCR 率の改善を認めていない (OR 1.17, 95% CI 0.51-2.67, P=0.711)。もう一つの統合解析は TNBC を対象としたプラチナ併用の 7 つの RCT (n=808) を用いた、pCR に関する BRCA キャリアと非キャリアの比較を目的としており (2)、当該 FQ のスコープから外れると考える。

GeparSixto GBG66 では TNBC を有する 315 例をパクリタキセル、ドキシソルビシン、ベバシズマブ、carboplatin、あるいはパクリタキセル、ドキシソルビシン、ベバシズマブに無作為に割り付け、術前に 18 回投与した (ベバシズマブは 6 回) (3)。TNBC 全体では carboplatin による pCR 率の改善が認められたが、BRCA 病的バリエーションのサブ解析では認められていなかった。

BrighTNess 試験では TNBC と診断された 634 例を、パクリタキセル、carboplatin、PARP 阻害剤 veliparib、あるいはパクリタキセル、carboplatin、あるいはパクリタキセルの 3 つの治療群に盲検的に無作為に割り付け、3 週ごとに 4 サイクル行い、(4)その後、AC 療法を 2-3 週毎に 4 サイクル追加し、手術を実施している。主要評価項目である pCR 率においてパクリタキセル単独に比べ carboplatin の上乗せ効果は認められたが、veliparib の追加効果は認められなかった。

その他、術前にエリブリンと carboplatin を 3 週毎に行い、pCR 率を検証した探索的な単群第二相試験も報告されている(5)。

TBCRC 031 試験では *BRCA* キャリアの HER2 陰性早期乳癌患者を、シスプラチン (75mg/m², 3 週毎を 4 サイクル)、あるいは AC 療法 (ドキシソルビシン 60mg/m², シクロホスファミド 600mg/m², 2-3 週毎に 4 サイクル) に割り付け、pCR におけるシスプラチンの優越性を検証している (6)。シスプラチン群の pCR 率は 18%、AC 療法群は 26%で、シスプラチンの優越性は認められなかった (risk ratio 0.70, 90% CI, 0.39 to 1.2)。以上より、アンスラサイクリン系薬剤をシスプラチンで置き換えることは推奨できない。

これまでの臨床試験結果をまとめると、*BRCA* 病的バリエントを有する原発性乳癌患者の周術期薬物療法として、現在の標準治療であるアンスラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤に替わるレジメンは確立していない。ただし、白金製剤の追加による pCR 率の改善に関する報告は散見されており、今後さらなるレジメン開発が期待される。

◎キーワード

◎参考文献

1. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1497-1508.
2. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in *BRCA* mutated triple negative breast cancers - systematic review and meta-analysis. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019 Mar 25;17:11.
3. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1378-1385.
4. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):497-509.
5. Phase II neoadjuvant clinical trial of carboplatin and eribulin in women with triple negative early-stage breast cancer (NCT01372579). *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun;151(3):629-38.
6. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline *BRCA* Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1539-1548.

乳癌 FQ2

乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、新規乳癌発症に対する化学予防は推奨されるか？

◎ステートメント

乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、乳癌発症リスク低減を目的として化学予防に関しては現時点では積極的に行うことを勧めるほどのデータはない。

◎背景

乳癌に罹患した *BRCA* 病的バリエント保持者への化学予防(対側乳癌発症予防)としてはタモキシフェンの有効性が低いエビデンスレベルで *BRCA1* ならびに 2 に対して示されており、CQ7 で推奨を決定した。一方、今後保険診療で実施される *BRCA* 遺伝学的検査が増えることによって乳癌未発症病的バリエント保持者が増加することが予測される。また、*BRCA1* ではホルモン受容体陰性乳癌の発症が多くタモキシフェンでは十分に乳癌発症を予防できないことが予測される。現在、海外では *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象としてデノスマブを投与する試験が実施されている。今後は *BRCA1* と 2 に分けた化学予防の開発が必要である。

◎解説

① 乳癌発症予防効果

乳癌予防を目的として実施された最も大規模の臨床試験は NSABP P-1 試験である。35 歳以上で乳癌のない症例に対しタモキシフェンの内服を 5 年間行うことにより発症を予防できるかをプラセボ対象ランダム化比較試験で検討している。乳癌を発症した 288 例のうち *BRCA1* 病的バリエントを認めた症例は 8 例であり(TAM:Placebo=5:3,RR1.67[95%CI, 0.32-10.70])、*BRCA2* 病的バリエントを認めた症例は 11 例(3:8, RR0.38[95%CI, 0.06-1.56])であった。未発症の *BRCA2* 病的バリエント保持者に対しては TAM 内服による 62%の乳癌発症リスク低減効果が認められた(1)。一方で、*BRCA1* 病的バリエント保持者では TAM による乳癌発症低減効果は認められなかった。エビデンスレベルの高い研究はなく、未発症病的バリエント保持者に対して一律に化学予防を積極的に推奨する根拠はない。

② 生存期間

生存期間について検討された試験はない。

③ 副作用

NSABP P-1 試験では子宮内膜癌は TAM によるリスク増加を認めた(RR=3.28,95%CI,1.82-6.03)。骨折 32%減少(RR=0.68,95%CI,0.51-0.92)、脳梗塞(RR=1.42),DVT(1.44), 白内障、虚血性心疾患(0.91), 肺塞栓症(2.15)の発症率は既報と同等であった(3)。

④ 患者の QOL

患者の QOL に関して検討された試験はない。

⑤ 費用コストに関して検討された試験はない。

◎キーワード

◎参考文献

1. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-6.
2. Hanley GE, McAlpine JN, Cheifetz R, Schrader KA, McCullum M, Huntsman D. Selected medical interventions in women with a deleterious BRCA mutation: a population-based study in British Columbia. Curr Oncol. 2019;26(1):e17-e23.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 2005;97(22):1652-62.

乳癌 FQ3

BRCA1/2 遺伝子の病的バリエーションを有する乳癌患者において、乳房全切除術後放射線療法(PMRT)は推奨されるか？

◎ステートメント

PMRT は臨床的な適応に従って行う。

◎背景

BRCA1/2 遺伝子はがん抑制遺伝子で、DNA の二本鎖切断の修復に重要な働きをしている。従って、BRCA1/2 遺伝子の病的バリエーションを有する患者では放射線感受性が高い可能性があり、有害事象の重篤化や放射線誘発性二次癌が懸念される。そこで、BRCA1/2 遺伝子の病的バリエーションを有する患者に対する PMRT の有効性と安全性を検討する。

◎解説

BRCA1/2 遺伝子の病的バリエーションを有する患者に対する PMRT に関する報告は限られている。乳房温存療法についての報告も引用して検討する。

PMRT は乳房全切除術後の再発高リスク患者に対して行われる。腋窩リンパ節転移 4 個以上の症例では、局所・領域リンパ節再発を抑止し、全生存率も改善することが示されており、行うことが標準治療である。腋窩リンパ節転移が 1-3 個の症例でも局所・領域リンパ節再発と乳癌死の抑止が示されており、行うことが推奨されている(1)。BRCA1/2 遺伝子病的バリエーション陽性患者における PMRT の有効性に関する報告は少ないが、米国からの多施設研究の報告がある(2)。BRCA1/2 遺伝子病的バリエーション陽性で乳房全切除術を受けた 353 人のうち、103 人が術後の放射線療法を受け、241 人は非照射であった。各群における StageIII 症例の占める割合はそれぞれ 14.6% および 0.6% で、リンパ節転移陽性率や陽性個数も有意に PMRT 群で多かったが、局所再発率は両群で同様であり、PMRT の有効性があったと判断されている。

正常組織の安全性については、症例対照研究を中心に報告されている。急性有害事象については、乳房温存手術後放射線治療の検討ではあるが、散発性乳癌との比較で急性皮膚炎の増悪がなかったとの報告がある(3)。晩期有害事象についても温存手術後の報告ではあるが、BRCA1/2 遺伝子病的バリエーション陽性乳癌でそうでない乳癌と比較して晩期有害事象の増悪はみられていない(4) (5)。

対側乳房の被曝による二次癌としての対側乳癌の発症リスクも懸念されるが、乳房温存手術後放射線療法による対側乳癌発症リスクを検討した報告では、いずれも対側乳癌の増加は示されていない(6) (7) (8)。Hallam らによるシステマティック・レビューにおいても照射による対側乳癌の増加はない。従って、BRCA1/2 遺伝子病的バリエーション陽性乳癌で PMRT を控えるべき根拠はない。

BRCA1/2 遺伝子病的バリエーション陽性乳癌に対する PMRT について、患者の QOL や満足度に言及した報告はない。病的バリエーションの有無にかかわらず、PMRT を行うことで乳癌再発リスクや死亡リスク

は低下するが、皮膚障害や肺障害が生じ、上肢リンパ浮腫のリスクも高まる。PMRT を行うことの益と害についての考え方は、個々の患者の価値観で異なる。わが国における費用対効果についての報告や研究はない。PMRT を行うことで、費用や労力のコストがかかるが、一方で再発した際の治療にかかるコストは非常に高額であり、患者の心身の負担も大きい。

以上より、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション陽性乳癌であることを理由に控えるべきではなく、臨床的適応に従って行う。

◎キーワード

PubMed で “ BRCA ” , “ hereditary breast ” , “ breast neoplasm ” , “ hereditary neoplastic syndrome ” , “ radiotherapay ” のキーワードで検索した。医中誌も同等のキーワードで検索した。

◎参考文献

1. 日本乳癌学会編. : 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2018 年版.
2. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):389-98.
3. Park H, Choi DH, Noh JM, Huh SJ, Park W, Nam SJ, et al. Acute skin toxicity in Korean breast cancer patients carrying BRCA mutations. *Int J Radiat Biol.* 2014;90(1):90-4.
4. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, Eisen A, Dawson L, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3360-9.
5. Shanley S, McReynolds K, Ardern-Jones A, Ahern R, Fernando I, Yarnold J, et al. Late toxicity is not increased in BRCA1/BRCA2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. *Clin Cancer Res.* 2006;12(23):7025-32.
6. Metcalfe K, Lynch HT, Gadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2328-35.
7. Bernstein JL, Thomas DC, Shore RE, Robson M, Boice JD, Jr., Stovall M, et al. Contralateral breast cancer after radiotherapy among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a WECARE study report. *Eur J Cancer.* 2013;49(14):2979-85.
8. Drooger J, Akdeniz D, Pignol JP, Koppert LB, McCool D, Seynaeve CM, et al. Adjuvant radiotherapy for primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and risk of contralateral breast cancer with special attention to patients irradiated at younger age. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(1):171-80.

乳癌 FQ4

BRCA 病的バリエント保持者に対し breast awareness は推奨されるか？

◎ステートメント

Breast awareness は、乳がんの早期発見のために、女性一般に推奨されており、BRCA 病的バリエント保持者に対しても推奨される。

◎背景

Breast awareness(BA)とは「乳房の意識化」とも訳され、女性自身が自分の乳房の状態に日頃から関心を持ち、乳房を意識して生活する健康教育のことを指す⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾。BA は単なる自己検診ではなく、乳房を意識する生活習慣を通じて、乳房の変化を自覚したら速やかに医療機関へ受診するといった行動を含めた概念であり、乳房・乳がんに関する知識や理解を深める健康教育である。

90 年代に英国で普及された概念で、本邦では、厚生労働行政推進調査事業費補助金「乳がん検診の適切な情報提供に関する研究」班（笠原班）が作成した下記の 4 項目が現在提唱されている⁽⁴⁾⁽⁵⁾。

1. 自身の乳房の状態を知るために、日頃から自身の乳房を、見て、触って、感じる（乳房の健康チェック）
2. 気をつけなければいけない乳房の変化を知る（しこりや血性の乳頭分泌など）
3. 乳房の変化を自覚したら、すぐ、医師に相談する（医療機関へ行く）
4. 40 歳になったら乳がん検診を受診する（対策型乳がん検診の受診）

BRCA 病的バリエント保持者に対しては、対策型乳がん検診のみではなく、より若年からの乳がん専門医によるフォローや、造影乳房 MRI 等を含めたより詳細なサーベイランスが推奨されている（詳細については CQ9 を参照）。今回の FQ においてはこれら早期発見に関する二次予防に加えて BA の概念が BRCA 病的バリエント保持者にも推奨されうるかどうかを検討した。

◎解説

BRCA 病的バリエント保持者に対する BA に関して下記のキーワードを用いて文献検索を行ったところ BRCA 病的バリエント保持者に対して BA の妥当性を直接に評価した文献は認められなかったが、BA に関連する文献にて検討した。

① 乳癌発症予防効果

該当する文献なし。

② 全生存率

BRCA 病的バリエント保持者について自己検診は死亡率を下げないという報告がある⁽⁶⁾一方で、トレーニングを受けた上で 18 歳から毎月の自己検診が推奨されるというレビューもあり⁽⁷⁾、自己検診の有

用性については一定の見解に達していない。また最後の検診から 12 か月以内に発見される乳癌（中間期乳癌）患者が *BRCA* 病的バリエント保持者では多いとされ、発見契機としては特に *BRCA1* 病的バリエント保持者の 41% が自己検診であるという報告があった⁽¹⁰⁾。*BRCA1* のように進行が早く、中間期乳癌を発症するリスクが高い場合では、気をつけるべき乳房の異常所見に関する理解とセルフチェック及び乳房の変化を自覚した場合にどう対処したらよいかを知っておくことは早期発見のために重要であると考えられる。

③ 合併症

該当する文献なし。

④ *BRCA* 病的バリエント保持者の意向

不十分な知識と理解で行われる自己検診では乳房・乳がんに対する誤った認識や不安といった悪影響をもたらす可能性や、やり方がわからないといったことから自己触診習慣の維持が難しくなる傾向があるものの、患者教育を行うことで、自己検診の率が 28% から 62% に増えると報告されており、患者教育は有用な手段である可能性がある^{(6), (9), (10)}。

⑤ *BRCA* 病的バリエント保持者の満足度

自己検診を実施していた 75% に、自分の健康を自身でコントロールできているという満足が得られたという報告があった。⁽¹¹⁾。

BA には上記 4 つの項目が現在提唱されており、*BRCA* 病的バリエント保持者に関しては、対策型乳がん検診に代えて、年に一度の乳房造影 MRI 等のより綿密なサーベイランスを含めた BA が推奨されるであろう。BA を浸透させる重要性の科学的根拠を示すことは難しいが、BA は現在の推奨サーベイランスを受けていても起こりうる中間期乳がんの発見契機となることが期待される。また BA の正しい理解と実践は *BRCA* 病的バリエント保持者における健康に対する自己コントロール感の上昇とも関連があり心理的なベネフィットも期待される。

◎キーワード

Pubmed および医中誌で“BRCA”, “hereditary breast”, “heredit”, “inherit”, “genet”, “familial”, “mutat” かつ “breast cancer”, “Breast Neoplasms” もしくは “neoplastic syndromes”, “hereditary” かつ “Breast Self-Examination”, “breast awareness” を検索ワードとして用い計 128 件が hit した。

◎参考文献

1. 吉野郁ら: Breast Awareness 支援のプログラム開発とプロセス評価, J Jpn Acad Midwif, vol. 24, No. 2, 375-385, 2010
2. 日本乳癌学会編: 検診カテゴリーと診断カテゴリーに基づく乳がん検診精検報告書作成マニュアル. 金原出版, 東京, 2019
3. 日本乳癌学会編: 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2019 年版. 金原出版, 東京, 2019
4. Graham H et al: The nurse's role in promoting breast awareness to women. Nurs Times. 2005 101: 23-24,

5. 植松孝悦ら: ブレスト・アウェアネス—乳房の健康教育. 日本乳癌検診学会誌 29(1), 27-33, 2020
6. Doug Horsman et al: Clinical management recommendations for surveillance and risk-reduction strategies for hereditary breast and ovarian cancer among individuals carrying a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation. J Obstet Gynaecol Can. 2007, 29(1):45-60
7. Ayong Cao et al: The Preventive Intervention of Hereditary Breast Cancer, Adv Exp Med Biol. 2017;1026:41-57
8. R Kaas et al: Stage of breast cancers found during the surveillance of women with a familial or hereditary risk. Eur J Surg Oncol. 2008 May;34(5):501-7.
9. F Eisinger et al: Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. Ann Oncol. 1998 Sep;9(9):939-50.
10. Annemiek Visser et al: Breast self-examination education for BRCA mutation carriers by clinical nurse specialists. Clin Nurse Spec. May-Jun 2015;29(3):E1-7.
11. Tirtza N Spiegel et al: The attitudes of women with BRCA1 and BRCA2 mutations toward clinical breast examinations and breast self-examinations. omens Health (Larchmt). 2009 Jul;18(7):1019-24.

乳癌 FQ5

リスク低減乳房切除検体にはどのような病理検索が推奨されるか？

◎ステートメント

リスク低減乳房切除検体をどのように病理検索するか、については現時点では積極的に勧めるべき方法はない。

◎背景

リスク低減乳房切除術検体では、術前の画像検査において癌を疑う病変が検索されない乳房においても、一定数のオカルト癌(偶発癌)が存在することが知られている。こういった、オカルト癌(偶発癌)がその後の治療方針に影響を及ぼしうる可能性があることも報告されている。

◎解説

① オカルト癌(偶発癌)の発見率

非浸潤癌(DCIS, LCIS)を含むと 0.5～11.3%, 浸潤癌は 0～2.6%と報告されている(1-10)。

② 術前の画像検査

マンモグラフィのみのものから、身体所見、マンモグラフィ、超音波、MR の全てを行う研究まであり、ばらつきが多い。

③ 術後病理検索

検体マンモグラフィを行う報告が比較的少数ながらあり。検体切り出しの厚みは記載のあるものでは 4～5mm から 10mm までであった。サンプリングは、もっとも少ない研究で、各領域(A,B,C,D 区域)と乳頭部から各々1 個ずつであり、もっとも多い研究では、10mm ごとに全てをサンプリングする、というものであった。また、経験のある病理医による肉眼的観察を行い、異常がみられた部位を追加サンプリングすることを明記した報告もあった。いずれにせよ、検索方法についてのコンセンサスはない。

④日本乳癌学会 将来検討委員会, HBOC 診療ワーキンググループ 規約委員会では、リスク低減乳房切除標本の病理学的検索を奨励しており、サンプリング法として、

「切除乳房の乳腺領域全域を 5～10mm 毎にスライスし、断面を検索したのち、所見のある部分があればその部分の標本作製します。そのほか、A,B,C,D 区域(各区域 1～4 ブロック、できるだけ脂肪ではなく線維性組織から切り出します)、及び乳頭・乳輪部(1～2 ブロック)からサンプリングを行い、ブロックを作製します」を紹介している。<http://jbcs.gr.jp/member/wp-content/uploads/2016/06/bcde8174b665e011063d9f97a22cd19c.pdf>

ただし、通常の乳癌に対する乳房全摘の際に、画像所見・肉眼所見のない部分をこのようにサンプリングして検索する施設は極めて稀であり、保険診療として行うことに懐疑的な意見もある。現状では、各

施設で乳腺外科医と病理医との友好的な合意のもとに行うべきと考える。各施設で一定の方法を定め難い場合は、報告書に検索方法を記載するか、切り出し図を添付する、などすると良いかもしれない。

◎キーワード

リスク低減乳房切除 オカルト癌 偶発癌 病理検索 切り出し

◎参考文献

- 1) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001; 345 (3): 159-64. [PMID:11463009]
- 2) Hoogerbrugge N, Bult P, de Widt-Levert LM, Beex LV, Kiemeny LA, et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. J Clin Oncol. 2003; 21 (1): 41-5. [PMID:12506168]
- 3) Kauff ND, Brogi E, Scheuer L, Pathak DR, Borgen PI, et al. Epithelial lesions in prophylactic mastectomy specimens from women with BRCA mutations. Cancer. 2003; 97 (7): 1601-8. [PMID:12655515]
- 4) Hermsen BB, von Mensdorff-Pouilly S, Fabry HF, Winters HA, Kenemans P, et al. Lobulitis is a frequent finding in prophylactically removed breast tissue from women at hereditary high risk of breast cancer. J Pathol. 2005; 206 (2): 220-3. [PMID:15880615]
- 5) Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. Cancer. 2006; 107 (7): 1440-7. [PMID:16955504]
- 6) Black D, Specht M, Lee JM, Dominguez F, Gadd M, et al. Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2007; 14 (9): 2477-84. [PMID:17587091]
- 7) Isern AE, Loman N, Malina J, Olsson H, Ringberg A. Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2008; 34 (10): 1148-54. [PMID:18434071]
- 8) McLaughlin SA, Stempel M, Morris EA, Liberman L, King TA. Can magnetic resonance imaging be used to select patients for sentinel lymph node biopsy in prophylactic mastectomy? Cancer. 2008; 112 (6): 1214-21. [PMID:18257089]
- 9) Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. Ann Surg. 2010; 251 (3): 488-92. [PMID:20134318]
- 10) Yamauchi H, Okawa M, Yokoyama S, Nakagawa C, Yoshida R, et al. High rate of occult cancer found in prophylactic mastectomy specimens despite thorough presurgical assessment with MRI and ultrasound: findings from the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Registration 2016 in Japan. Breast Cancer Res Treat. 2018; 172 (3): 679-87. [PMID:30203341]

乳癌 FQ6

男性の *BRCA* 病的バリエント保持者に対する乳癌の一次予防・二次予防は推奨されるか？

◎ステートメント

男性の *BRCA* 病的バリエント保持者に対しても乳癌の早期発見を目的とした二次予防の効果が期待される。

具体的な推奨内容やその生存率改善効果に関しては今後のデータの集積が持たれる。

◎背景

男性乳癌は乳癌患者全体のうち 1%程度であるといわれており頻度が少ない疾患である。男性乳癌は女性に発生するものと比べ診断時の平均年齢が 60～70 歳と高齢であり¹⁾、発見時組織学的グレードが高く、リンパ節転移を伴っている場合が多いと報告されており²⁾、見かけ上では予後不良であることが多い。しかし年齢と病期を揃えた場合の予後は女性に発生する乳癌と同等であるとも報告されているため、女性同様早期発見のメリットは大きいと推察される¹⁾。男性乳癌の治療について手術療法は男性の乳腺組織の特徴から乳房全摘術が選択されることがほとんどであるが、放射線治療や薬物療法は基本的に女性と同じ乳癌の診療ガイドラインに準じて行われている^{3),4)}。

男性乳癌の発症リスクを上昇させる因子としては、乳癌などの家族歴があること、クラインフェルター症候群や他の遺伝要因があることが知られているが^{1),3)}、特に *BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエントを保有することは男性乳癌の発症リスクが上昇する因子として知られており、男性乳癌患者のうち *BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエントを保有者は *BRCA1* で 4%、*BRCA2* で 4～14%であると報告されている^{5),6)}。また、一般男性の乳癌の生涯発症頻度は 0.1%といわれているのに対し、*BRCA1* の場合には 1.2%、*BRCA2* の場合には 7～8%のリスクであると報告されている⁶⁾。そのほか、片側乳癌発症後の対側乳癌の発症率は一般男性集団が 2.7%であるのに対し、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエント保有者では 15.2%と報告されており⁷⁾、対側乳癌のリスクも大きな差がみられる。

NCCN ガイドライン (Ver2. 2021) では *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエントを保有する男性の 35 歳からの自己触診に関する教育やトレーニングの開始と医療機関で 1 年に 1 回の視触診を受けることが推奨されている⁶⁾。しかし、マンモグラフィなど画像診断を定期的に行うことについては、浸透率の低さ、一般男性の乳房サイズがマンモグラフィーには適さないこと、男性乳癌の触知可能率の高さに伴う画像スクリーニングの優位性の相対的な低さなどから画像診断によるサーベイランスの研究が十分行われてこなかったため、エビデンスが少なく女性化乳房症や男性乳癌の家族歴がない限りは提示されていない⁶⁾。ESMO のガイドラインにおいても 30 歳から 1 年に 1 回の診察が推奨されているが、画像スクリーニングについては積極的に行う根拠に乏しいとされている⁸⁾。また、男性におけるリスク低減乳房切除術について、*BRCA2* 病的バリエント保有者であったとしても浸透率は 8%以下と一般女性の生涯乳癌発症率と同等かそれ以下であり、リスク低減手術など積極的な一次予防を推奨する根拠に乏しい。

男性の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する一次予防・二次予防については、報告件数や有用性について情報が少なく具体的な方法や時期などについて提唱することが現段階では困難であると言える。しかし現状得られる情報からは早期発見に伴う臨床的なメリットは十分期待できるため二次予防の普及は望ましいと考えられる。男性にも乳癌が発症するという概念が広く普及しているわけではない現状を考慮すると、単に自己触診を啓発することにとどまらず、乳房の異常所見（しこり、乳頭分泌等）に関する知識や異常を感じた際の適切な医療行動なども含めた二次予防の普及が望まれる。今後はさらなるデータを集積し検討を行っていくべき課題のひとつであろう。

◎解説

① 一次予防効果

米国において *BRCA2* 病的バリエントを有する男性で乳癌既往があり、かつ女性化乳房症を認めた症例について対側のリスク低減乳房切除術が実施された報告がある¹²⁾。乳房の予防切除についての報告はこのケースレポートのみであった。

② 二次予防効果

乳癌発症リスクの高い男性へのマンモグラフィの感度は 92%、特異度は 90%と報告されており^{1),5)}、またマンモグラフィによるスクリーニングの cancer detection rate は 4.9/1000 で一般女性と同等であるという報告もあり⁹⁾、その他にも男性乳癌ハイリスク集団に対するマンモグラフィの有用性について示唆されるような報告がいくつかあった^{3),10),11)}。しかし、報告件数自体は少なく、これらの報告の多くは *BRCA* 病的バリエント変異保持者に限らず乳癌発症リスクの高い男性集団を対象にした報告であり、また生存期間の延長に関する報告はほとんどされていない。

- ・患者の QOL、合併症、医療コスト、患者満足度に関しては
- ・報告されている文献なし。

◎参考:海外ガイドラインにおける推奨

NCCN のガイドラインでは *BRCA1/2* の生殖細胞系列のバリエントを有する男性について、35 歳からの乳房自己触診の開始と医療機関で 1 年に 1 回の視触診を受けることが推奨されている。また、女性化乳房症がある場合には 50 歳から一年毎にマンモグラフィの実施、男性乳癌の家族歴がある場合には最も若く男性乳癌を発症したものの診断時年齢より 10 歳若い年齢より一年毎にマンモグラフィを実施することが検討されるとしている⁶⁾。

ESMO のガイドラインでは *BRCA1/2* の生殖細胞系列のバリエントを有する男性について、30 歳より医師による診察を 1 年に一回受けることが推奨されている。マンモグラフィなど画像診断の実施については科学的な有用性はないとしている⁸⁾。

◎キーワード

PubMed で BRCA, male, breast cancer, screening or surveillance, risk-reducing, prophylactic 等のキー

ワード検索し、さらに関連文献をハンドサーチで追加した

◎参考文献

1. Reis LO, Dias FG, Castro MA, et al. Male breast cancer. *Aging Male*.2011;14(2): 99-109. [PMID:21204612]
2. Silvertri V, Barrowdale D, Mulligan AM, et al; kConFab Investigators, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*. 2016; 18(1): 15. [PMID:26857456]
3. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020; 38(16): 1849-1863. [PMID :32058842]
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Ver1.2021
5. Katherine A Johansen Taber, Lee R Morisy, Albert J Osbahr 3rd et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management(Review). *Oncol Rep*. 2010; 24(5): 1115-11120. [PMID: 20878100]
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Ver2. 2021
7. Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P, et al. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134(1): 411-418. [PMID: 22527108]
8. S Paluch-Shimon, F Cardoso, C Sessa, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v103-v110. [PMID:27664246]
9. Maria Adele Marino, Ayca Gucalp, Doris Leithner, et al. Mammographic screening in male patients at high risk for breast cancer: is it worth it ?. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3): 705-711. [PMID:31280425]
10. Yiming Gao, Julia E Goldberg, Trevor K Young, et al. Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes. *Radiology*. 2019; 293(2): 282-291. [PMID:31526252]
11. Beth C Freedman, Jessica Keto, Sharon M Rosenbaum Smith. Screening mammography in men with BRCA mutation: is there a role?. *Breast J*. 2012; 18(1): 73-75. [PMID:22226069]
12. Maryam Guiahi, Sheryl G A Gabram, Kathy A Albain, et al. Clinical factors used to support prophylactic mastectomy for a male BRCA2 mutation carrier. *Surgery*. 2006; 139(5): 704-706. [PMID:16701105]
13. Mohammed Ibrahim, Siddhartha Yadav, Foluso Ogunleye, et al. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer*. 2018;18(1):179. [PMID29433453]
14. Alexander Liede, Beth Y Karlan, Steven A Narod. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol*. 2004; 22(4): 735-742. [PMID:14966099]

- 1 15. Michelle Skop, Justin Lorentz, Mobin Jassi, et al. “Guy Don’t Have Breasts”: The Lived Experience of Men
2 Who Have BRCA Gene Mutations and Are at Risk for male Breast Cancer. Am J Mens Health. 2018; 12(4):
3 961-972. [PMID:29400121]
- 4 16. Victoria M Basham, julian M Lipscombe, Joanna M Ward, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation in a
5 population-based study of male breast cancer. Breast Cancer Res. 2002;4(1):R2.[PMID11879560]
- 6 17. D G R Evans, I Susnerwala, J Dawson, et al. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. J Med Genet.
7 2010;47(10):710-711.[PMID20587410]
- 8

Ⅱ-3. 卵巣癌領域

卵巣癌 BQ1

どのような卵巣癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査が推奨されるか？

◎ステートメント

すべての卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌患者には家族歴に関係なく *BRCA* 遺伝学的検査を考慮してもよい。

◎背景

HBOC のリスクが高いと考えられ遺伝学的検査を勧めるべきとする卵巣癌患者については世界各国で様々な基準が設けられているが、国際共通のコンセンサスがあるものではない。NCCN のガイドラインでは、発症年齢に関係なくすべての卵巣癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査を推奨している(1)。米国 SGO のガイドラインでもすべての卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌患者に家族歴に関係なく *BRCA* 遺伝学的検査を推奨している(2)。一方で、英国 NICE のガイドラインではリスク評価ツールにより検査前確率が10%以上と算出される場合を対象としている(3)。本邦においても、散発性卵巣癌における *BRCA* バリエーションの頻度、組織型との関連について報告がされた背景の下、どのような卵巣癌患者に対して *BRCA* 遺伝学的検査を行うべきか検討した。

◎解説

1. 卵巣癌患者に対する *BRCA* 遺伝学的検査の意義

BRCA バリエーションを有する卵巣癌はバリエーションのない卵巣癌と比して短期予後においては良好であるものの、この優位性は観察期間とともに減少し、特に *BRCA1* バリエーション症例では観察期間 4.8 年で *BRCA* バリエーションのない卵巣癌の予後を下回ることが知られている(4)。また、初回治療においても再発後治療においてもプラチナ感受性が高いことが知られている(5-7)。*BRCA* バリエーションを有する卵巣癌はリポゾーマルドキソルビシンの感受性が高いことも報告されている(8, 9)。さらに、*BRCA* バリエーションを有する細胞は DNA の二本鎖切断に対する相同組換え修復機構が欠損していて、DNA の一本鎖切断修復酵素の PARP を特異的に阻害する PARP 阻害薬によって合成致死に陥ることが知られている。国際共同第Ⅲ相臨床試験である SOLO-1 試験では *BRCA* バリエーション陽性の進行卵巣癌に対する初回化学療法後の PARP 阻害薬オラパリブによる維持療法の有効性が検討された(10)。その結果、プラセボ群の無増悪生存期間中央値が 13.8 ヶ月であるのに対して、オラパリブ群は未到達と有意にオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた(HR=0.30, 95%CI: 0.23-0.41, $p<0.0001$)。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験である SOLO2 試験では *BRCA* バリエーションを有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象とし、ベバシズマブを含まない化学療法を直前に 4 サイクル以上行い完全奏効あるいは部分奏効を得た症例に対するオラパリブによる維持療法の有効性が検討された。その結果、プラセボ群での無増悪生存期間中央値が 5.5 ヶ月であるのに対してオラパリブ群では 19.1 ヶ月と無増悪生存期間と有意な延長を示した(HR=0.30, 95%CI: 0.22-0.41, $p<0.0001$)(11)。このように、卵巣癌の患者に対する *BRCA* 遺伝学的検査は、卵巣癌患者の予後予測や、プラチナ製剤感受性、リポソ

ーマルドキソルビシン感受性, PARP 阻害薬感受性の予測において重要な役割を果たす。加えて, 患者本人の将来の乳癌発症リスクの予測, 血縁者の卵巣癌, 乳癌発症リスクの予測の観点でも意義があると考えられている。

2. 散発性卵巣癌における *BRCA* バリエント

散発性卵巣癌の *BRCA* バリエントの頻度を報告した論文によると, 漿液性癌の 5~18%, 類内膜癌の 0~13%, 明細胞癌の 0~13% に *BRCA* バリエントを認めると報告されてきた(5, 12-15)。一般的に, 遺伝性腫瘍の発症年齢は散発性腫瘍の発症年齢より若いとされているが, *BRCA* バリエント保持者の 25% 以上は 60 歳以上で卵巣癌を発症しており, 卵巣癌の発症年齢は *BRCA* バリエントの有無と関係しない(5, 12-15)。また *BRCA* バリエントを有する卵巣癌の 35~40% は明らかな家族歴がなく(5, 12-16), 発症年齢, 家族歴は *BRCA* 遺伝学的検査をする良い指標とまではいえない。また, 散発性卵巣癌の組織型と *BRCA* バリエントの関係については, 1,915 例の散発性卵巣癌の *BRCA* バリエントを検出した報告によると, 高異型度漿液性癌 1,498 例の 16% (*BRCA1*: 10.3%, *BRCA2*: 5.7%), 高異型度類内膜癌 64 例の 10.9% (*BRCA1*: 6.3%, *BRCA2*: 4.7%), 明細胞癌 58 例の 6.9% (すべて *BRCA1*), 低異型度漿液性癌 70 例の 5.7% (*BRCA1*: 4.3%, *BRCA2*: 1.4%) に *BRCA* バリエントを認めたが, 低異型度類内膜癌 13 例, 粘液性癌 16 例には *BRCA* バリエントを認めなかった(17)。本邦における散発性卵巣癌の *BRCA* バリエントの頻度については, 230 例の日本人卵巣癌患者において *BRCA1* 遺伝子バリエントを 19 例(8.3%), *BRCA2* 遺伝子バリエントを 8 例(3.5%) 認めたとの報告がある(18)。これら *BRCA* バリエントは高異型度漿液性癌において有意に多く見られたが, 他の組織型でも検出されていた。さらに, 発症年齢との関連性は認めなかったが, 卵巣癌家族歴については 1 人以上の卵巣癌家族歴を有する例で有意に検出された(オッズ比 6.58, 95% CI: 1.52-28.60, $p=0.0119$)。また, 634 例の日本人卵巣癌患者についての解析では, *BRCA* バリエントを 93 例(14.7%), そのうち *BRCA1* 遺伝子が 9.9%, *BRCA2* 遺伝子が 4.7% であり, そのほか 29 例(4.6%) で Variant of uncertain significance (VUS) を検出していた(19)。FIGO 手術進行期別では I 期 3.4%, II 期 9.9%, III 期 25.4%, IV 期 20.0% と進行癌症例で *BRCA* バリエントが多く見られた。癌種別では上皮性卵巣癌 12.7%, 卵管癌 29.2%, 原発性腹膜癌 21.2% でそれぞれ *BRCA* バリエントが見られた。組織型別では漿液性癌全体で 28.3%, 類内膜癌 6.7%, 明細胞癌 2.1% で *BRCA* バリエントが見られた。早期の非漿液性癌症例でも検出されていることや, 粘液性癌と漿液粘液性癌では検出されなかったものの症例数が 19 例, 4 例と少数であったことに留意が必要である。第一度あるいは第二度近親者での HBOC 関連腫瘍の罹患歴との関係では, 卵巣癌家族歴のある場合で 63.9%, 女性乳癌の家族歴のある場合で 31.4%, 膵癌の家族歴のある場合で 22.6%, 前立腺癌の家族歴のある場合で 18.8% と, 卵巣癌家族歴のある場合で *BRCA* バリエントが多く認められたが家族歴のない症例でも *BRCA* バリエントが見られことを考慮する必要がある。

3. 検査の施行にあたり留意すべき点

卵巣癌患者に対する *BRCA* 遺伝学的検査の事前説明と同意は原則として主治医が実施するが, 遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能についてはすべての医師が習得しておくことが望ましいとされ, 卵巣癌診療に関わる医療従事者は各種セミナーや講習会などの教育機会へ参加することが望まれる。ま

た、患者の検査結果が陽性であった場合、その近親者への対応を構築する必要があるため、自施設もしくは地域において臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの専門家との協力体制を確立しておくことは必須である。バリエーションが判明した場合の保険加入、雇用への影響についても検査前に十分な説明を行う必要がある。さらに、遺伝学的検査の結果は高いレベルで管理されるべき個人情報であるため、院内における遺伝情報の管理方法について検討しておく必要がある。検査費用については2020年4月より、乳癌、卵巣癌の患者を対象に血液を検体とした *BRCA1/2* 遺伝学的検査が保険収載されたことを付記しておく。

◎キーワード

Ovarian cancer, BRCA, genetic testing, testing criteria, risk assessment, cost, patient preference

◎参考文献

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, ver1. 2020. Accessed Sep 30, 2020.
2. Society of Gynecologic Oncology. SGO Clinical Practice Statement : Genetic Testing for Ovarian Cancer. <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>. Accessed Sep 30, 2020.
3. 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. Clinical guideline 2013. <http://nice.org.uk/guidance/cg164>. Accessed Sep 30, 2020.
4. Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, et al. Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(3):652-657.
5. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63.
6. Vencken P, Kriege M, Hoogwerf D et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1346-52.
7. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5530-6.
8. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO et al. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(10):2000-7.
9. Adams SF, Marsh EB, Elmasri W et al. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):486-91.
10. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed

Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505.

11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-84.
12. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-706.
13. Soegaard M, Kjaer SK, Cox M et al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clin Cancer Res*. 2008;14(12):3761-7.
14. Jacobi CE, van Ierland Y, van Asperen CJ et al. Prediction of BRCA1/2 mutation status in patients with ovarian cancer from a hospital-based cohort. *Genet Med*. 2007;9(3):173-9.
15. Malander S, Ridderheim M, Mäsback A et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer*. 2004;40(3):422-8.
16. Song H, Cicek MS, Dicks E et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet*. 2014;23(17):4703-9.
17. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):482-90.
18. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(68):112258-67.
19. Enomoto T, Aoki D, Hattori K et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(6):1043-9.

卵巣癌 BQ2

BRCA バリエント保持者に対するリスク低減卵管卵巣切除 (RRSO) の標準的な術式は？

◎ステートメント

低侵襲手術で行い、切除範囲を意識し、かつ術中播種を予防する手術操作が推奨される。

◎背景

BRCA バリエント保持女性に対して卵巣癌の発症リスクを低減することを目的としてリスク低減卵管卵巣摘出術が推奨される。しかし実施にあたっては良性疾患に対する付属器切除術の術式とは異なり、HBOC の臨床病理学的特徴を考慮した術式が求められるため標準的な術式について検討する。

◎解説

1. リスク低減卵管卵巣切除 (RRSO) の標準的な術式

健常臓器摘出の観点からは低侵襲手術で行われることが望ましい。RRSO 検体から浸潤性または上皮内の卵巣、卵管および腹膜癌が 2.2%~4.6% の頻度で発見されることが報告されており (1-4), RRSO 施行時には腹腔内の十分な観察と腹腔洗浄液細胞診、腹膜に所見があれば生検が必要である。BRCA バリエント保持者に対する卵巣摘出術後の残存卵巣から卵巣癌が発生したとの報告はないものの、良性疾患での症例報告はあるため (5), 卵巣の完全摘出を心がけなければならない。RRSO を模擬した手順で子宮角で卵管を切除した際の子宮検体 20 例を病理学的に検討した前向き研究では、子宮角 40 箇所中 29 箇所 (73%) で長さ中央値 6mm, 表面積中央値 14mm² で子宮角に卵管が残存していたことに注意が必要である (6)。上記を考慮し、RRSO は以下の手順、術式で行われることが推奨される (7-10)。

- ・低侵襲手術（腹腔鏡）で行うこと
- ・上腹部から腸管表面、大網、虫垂を含め骨盤内臓器を観察し、腹膜に所見があれば生検を行う。
- ・腹腔洗浄液細胞診を行う。
- ・卵巣近位部の卵巣提索を 2 cm, 子宮角までのすべての卵管、卵巣および卵管を覆うすべての腹膜、特に卵管および/または卵巣と骨盤側壁との間にできた癒着の下の腹膜を切除する。
- ・手術操作による細胞の脱落を回避するため、卵管と卵巣への操作は最小限にする。
- ・回収袋を用いて腹腔内から回収する。

2. RRSO 施行時の子宮合併切除

RRSO 施行時の子宮合併切除の適否については従前より議論が続けられてきたが (7, 11), 依然として一定の見解は得られていない。乳癌に対するホルモン療法や卵巣欠落症状などに対するホルモン補充療法時にメリットがあるとも考えられている (12, 13)。1083 例の RRSO のみが行われた BRCA バリエントを対象とした前向きコホート研究では、観察期間中央値 5.1 年の間に子宮体癌が発生したのは 8 例であり RRSO 後の明らかなリスク増加は認められなかった (14)。一方で、BRCA1 遺伝子バリエント保持

者では子宮体部漿液性癌のリスクが増加(0.18 expected [O:E ratio, 22.2; 95% CI, 6.1-56.9; P < .001])
していた。以上を踏まえて、子宮の合併切除を行うことのメリットとデメリットについて術前に十分な
説明を行う。ただし、RRSO 施行時の子宮摘出については、子宮摘出を実施する保険適応がある場合を
のぞいて保険収載されていないことに注意が必要である。

3. RRSO 施行にあたり留意すべき点

RRSO 摘出検体の病理組織学的診断に関しては, Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated
end (SEE-FIM)プロトコールに準じて標本を作成し診断されることが望ましい(15)。また、遺伝カウンセ
リング体制ならびに病理医の協力体制が整っている施設において、婦人科腫瘍専門医が臨床遺伝専門
医と連携して RRSO を行うことが推奨される(16)。手術費用については 2020 年 4 月より、乳癌患者の
うち HBOC と診断されたものに対する RRSO が保険収載されたことを付記しておく。

◎キーワード

RRSO, BRCA. laparoscopic surgery, Ascites cytology, hysterectomy, Surgical margin

◎参考文献

1. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med. 2002;346(21):1616-22.
2. Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. Jama. 2006;296(2):185-92.
3. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009;101(2):80-7.
4. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. J Clin Oncol. 2014;32(29):3275-83.
5. Donnez O, Squifflet J, Marbaix E, Jadoul P, Donnez J. Primary ovarian adenocarcinoma developing in ovarian remnant tissue ten years after laparoscopic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(6):752-7.
6. Cass I, Walts A, Karlan BY. Does risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy leave behind residual tube? Gynecol Oncol. 2010;117(1):27-31.
7. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol. 2007;25(20):2921-7.
8. Powell CB, Chen LM, McLennan J et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(5):846-51.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, ver1. 2020. Accessed Sep 30,

2020.

10. 産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての考え方. 公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会. <https://jsgo.or.jp/opinion/03.html>. Accessed Sep 30, 2020.
11. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):957-66.
12. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):127-31.
13. Segev Y, Rosen B, Lubinski J et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a case control study. *Fam Cancer.* 2015;14(3):383-91.
14. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1434-40.
15. Cheng A, Li L, Wu M, Lang J. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):139-47.
16. 日本婦人科腫瘍学会 編. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年度版. 日本婦人科腫瘍学会, 2020.

卵巣癌 BQ3

BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者で RRSO が実施されない場合、 卵巣癌のサーベイランスの方法は何が推奨されるか？

◎ステートメント

BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者で RRSO が実施されない場合、30-35 歳から医師の判断で経膈超音波検査および血清 CA125 検査を考慮してもよい。ただし、これらのサーベイランス法が RRSO の代替法として妥当であることを示すエビデンスはない。

◎背景

BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者において、卵巣癌の発生リスクを低下させ生命予後を改善するために RRSO が推奨されている。ここでは妊孕性温存希望がある場合やその他の理由により RRSO が実施できない場合の卵巣癌のサーベイランスの方法について検討した。

◎解説

これまでに行われた卵巣癌スクリーニングの有用性を検証した大規模な研究に関して解説する。

① 一般健常者を対象とした卵巣癌スクリーニングの有用性

Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial では、55~74 歳の 78,216 人の女性を 1993 年から 2001 年の間に登録し、スクリーニング群（1 年毎の経膈超音波検査と血清 CA125 検査を 4 年間行い、その後 2 年間は 1 年毎の血清 CA125 検査を行った）と非スクリーニング群にランダム化してスクリーニングの有用性を検証した。中央値 12.4 年の観察期間でスクリーニングにより卵巣癌の死亡率は減少しなかった（rate ratio [RR], 1.18; 95% CI, 0.82-1.71）[1]。さらに観察期間を中央値 14.7 年に延長して再度解析を行ったが、同様の結果であった（RR, 1.06; 95%CI, 0.87-1.30）[2]。

UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) では 50-74 歳の閉経後の 202,638 人の女性が 2001 年から 2005 年に登録され、非スクリーニング群、複合的スクリーニング群（1 年毎に Risk of Ovarian Cancer Algorithm[ROCA]に基づく血清 CA125 検査を行い、ROCA スコアが上昇していれば経膈超音波検査を行う）、経膈超音波検査群（1 年毎に経膈超音波検査を行う）にランダム化された。中央値 11.1 年の観察期間で、卵巣癌と腹膜癌の I, II, IIIa 期の割合は、非スクリーニング群（574 例中 149 例[26%]）と比較して複合的スクリーニング群で有意に高かった（299 例中 119 例[40%]; $p < 0.0001$ ）。しかし、複合的スクリーニング群の卵巣癌の死亡率の有意な低下は認められなかった[3]。

② 卵巣癌発生高リスク群（BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者を含む）を対象とした卵巣癌スクリーニングの有用性

UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS) phase I では卵巣癌の推定生涯リスクが 10%以上の 3,563 人の女性に 2002 年から 2008 年まで 1 年毎の血清 CA125 検査と経膈超音波検査でスクリーニングが行われた。スクリーニング開始後に検出された卵巣癌または卵管癌 13 例中 4 例（30.8%）

はI/II期であった。卵巢癌または卵管癌 IIIc 期以上の割合は、スクリーニングから 1 年以内に診断された群 (23 例中 6 例[26.1%]) よりスクリーニングから 1 年以上経過して診断された群 (7 例中 6 例 [85.7%]) で有意に高かった ($p=0.009$) [4]。

UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS) phase II では卵巢癌の推定生涯リスクが 10%以上の 4,348 人の女性に 2007 年から 2012 年まで ROCA に基づく血清 CA125 検査 (4 か月毎) と経膈超音波検査 (1 年毎または ROCA スコアが上昇していれば 2 か月以内) でスクリーニングが行われた。スクリーニング開始後に検出された卵巢癌または卵管癌 13 例中 5 例 (38.5%) は I/II 期であった。1 年以内に発生する卵巢癌または卵管癌を検出する感度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 94.7%、10.8%、100%であった。また卵巢癌または卵管癌 IIb-IV 期の割合は、スクリーニング終了後 1 年以上経過して発見された群 (18 例中 17 例[94.4%]) よりも最終のスクリーニングから 1 年以内に発見された群 (19 例中 7 例[36.8%]) で有意に低かった ($P<0.001$) [5]。

乳癌または卵巢癌の濃厚な家族歴または *BRCA* 遺伝子病的バリエーションをもつ女性 3,692 人を対象とした研究では、ROCA に基づく血清 CA125 検査 (3 か月毎) と経膈超音波検査 (1 年毎または ROCA スコアが上昇した場合) によるスクリーニングが行われた。スクリーニング開始後に 6 例の卵巢癌が検出され、このうち 3 例 (50%) が I/II 期であった。これは過去の報告から算出された *BRCA1* 遺伝子病的バリエーション保持者の卵巢癌 I/II 期の割合 (10%) より有意に低かった[6]。

③ 患者の QOL

GOG-0199 は RRSO または卵巢癌スクリーニング (3 か月毎の ROCA に基づいた血清 CA125 検査と 1 年毎または ROCA スコアで異常を認めた場合の経膈超音波検査) を選択した卵巢癌ハイリスク女性の調査を行う前向きコホート研究で、参加者は登録時、6、12、24、60 ヶ月に Quality of life (QOL) に関するアンケートに回答した。60 か月のアンケートの回答率は 60%であった。アンケート結果を解析した結果、長期間の頻回な卵巢癌スクリーニングは健康関連 QOL に悪い影響を与えなかった[7]。

一般健常者を対象とした卵巢癌スクリーニングに関するランダム化比較試験では、1 年毎の血清 CA125 検査と経膈超音波検査によるスクリーニングでは卵巢癌の死亡率低下は認められなかった。近年、卵巢癌発生ハイリスク群 (*BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者を含む) に対しては卵巢癌のスクリーニングとして 3 または 4 ヶ月毎の ROCA に基づいた血清 CA125 検査と経膈超音波検査 (1 年毎または ROCA スコアが上昇した場合) が行われた。これにより卵巢癌の早期発見例の割合が増える可能性が示唆されたが、卵巢癌の死亡率が低下するかは不明である。また 1 年毎のスクリーニングと比較して 3 または 4 ヶ月毎のスクリーニングが有効であるかについても十分なエビデンスはない。しかし、血清 CA125 検査と経膈超音波検査によるスクリーニングは健康関連 QOL に悪い影響を与えないことから医師の判断で考慮してもよい。

◎キーワード

Ovarian Cancer, BRCA, HBOC, Screening

◎参考文献

1. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. *Jama*, 2011. **305**(22): p. 2295-303.
2. Pinsky, P.F., et al., *Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up*. *Gynecol Oncol*, 2016. **143**(2): p. 270-275.
3. Jacobs, I.J., et al., *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 945-956.
4. Rosenthal, A.N., et al., *Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(1): p. 49-57.
5. Rosenthal, A.N., et al., *Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(13): p. 1411-1420.
6. Skates, S.J., et al., *Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials*. *Clin Cancer Res*, 2017. **23**(14): p. 3628-3637.
7. Mai, P.L., et al., *Prospective follow-up of quality of life for participants undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy or ovarian cancer screening in GOG-0199: An NRG Oncology/GOG study*. *Gynecol Oncol*, 2020. **156**(1): p. 131-139.

1 卵巣癌 CQ1

2 *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、リスク低減卵管卵巣摘出術 3 (RRSO) は推奨されるか？

5 ◎推奨

6 *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、RRSO を実施することを条件付きで推奨する。
7 (エビデンスの確実性：強、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：84% (11/13))

9 ◎推奨文

10 メタアナリシスの結果から *BRCA* 病的バリエント保持者に対する RRSO は、卵巣癌、卵管癌の発症
11 予防効果および全生存期間の延長効果を認めることは確実と判断した。一方で、RRSO を受けることに
12 よる身体的、心理社会的影響は個々の年齢や出産経験の有無により異なるものの、重要視しなければなら
13 ない事項である。RRSO の実施に際しては当事者と医療者の協働意思決定が極めて重要であり、これ
14 らを実践できる遺伝医療の体制や病理医の協力体制が整っている医療機関で実施すべきである。

16 解説文

17 1. CQ の背景

18 卵巣癌は確実な早期発見法がなく、進行卵巣癌の予後は不良である。

19 *BRCA1/2* 病的バリエントを有する女性における生涯の卵巣癌発症リスクは高率であるが、早期発見
20 のための有効なサーベイランス方法は確立されていない。

21 *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対して卵巣癌発症を予防する方法が検討されており、リスク低減
22 卵管卵巣摘出術 (RRSO) は有効な方法として本邦でも実施されている。

24 2. アウトカムの設定

25 本 CQ では RRSO 実施者と非実施の 2 群間で、「卵巣癌発症リスクの低減効果」「OS (全生存期間)」「
26 「費用対効果」「患者の意向」「患者の満足度」を評価した。

27 なお、*BRCA* 病的バリエント保持者における RRSO による乳がん発症の予防については、乳癌 CQ3
28 で評価した。

30 3. 採用論文

31 「卵巣癌発症リスクの低減効果」「OS (全生存期間)」については、今回新たにメタアナリシスは施行
32 せず、2018 Cochrane のメタアナリシス¹⁾を採用した。「費用対効果」については、観察研究 2 編²⁾³⁾を
33 採用した。

35 4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

36 ① 卵巣癌発症リスクの低減効果

BRCA 病的バリエント保持者では、卵巣癌、卵管癌および腹膜癌（高異型度漿液性がん）の発症リスクが高いとされ、予防的に卵巣、卵管を摘出することで術後の高異型度漿液性がんの発症リスクが低減されるかを検討した。これまでの前向きコホート研究、メタアナリシスで *BRCA* 病的バリエント保持者における RRSO 未実施群に比較して実施群で卵巣癌発症リスクが低下することが一貫して示されている。今回エビデンスとして採用したメタアナリシスでは、3 編の前向きコホート研究の研究に参加した RRSO 実施者 1269 名と 2059 名の RRSO 非実施者について比較検討がなされている。結果、高異型度漿液性がんの発症頻度は RRSO 実施者 1% (14/1269) に対し RRSO 非実施者 9% (194/2059) で、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエント保持者に対する RRSO 実施による卵巣癌発症リスクの低減効果は効果あり (RR 0.17, 95% CI 0.04 to 0.75; $P=0.02$) と判断されている。

② 全生存期間 (Overall survival: OS)

これまでのいくつかの前向きコホート研究、メタアナリシスで *BRCA* 病的バリエント保持者における RRSO 未実施群に比較して実施群で全死亡リスクが低下することが示されている。

今回エビデンスとして採用したメタアナリシスでは、3 編の前向きコホート研究（観察期間 0.5-27.4 年）に参加した 2548 名の全生存期間について年齢や *BRCA* 遺伝子変異の有無などの重要な予後因子を調整し検討されて、RRSO を受けた *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエント保持者は RRSO を受けなかった女性に比べて全生存期間の延長が確認されている (HR 0.32, 95% CI 0.19 to 0.54; $P<0.001$)。

③ 費用対効果

2 編の後方視的観察研究では、いずれも RRSO に限った検討ではないものの、コスト削減効果はありと結論されている。1 編は日本での検討であり、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者において、RRM、RRSO、RRM+RRSO はいずれも費用対効果の高い予防法と結論されている。もう 1 編はドイツの研究であるが、RRSO の実施で 791,653 ユーロの医療費節約できる可能性から費用対効果が高い医療介入であることを示している。

④ 当事者の意向

採用すべき論文はなかったが、RRSO の実施については、挙児希望のないことが前提となり、実施に伴う費用や実施後の卵巣欠落症状、女性としてのアイデンティティや、パートナーとの関係性の変化などに対する不安が関係する要因と考えられる。RRSO を受ける *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエント保持者の結婚や挙児希望などの価値観によるが、社会全体としては、全生存期間の延長や RRSO を実施による卵巣癌発症のリスク低減とそれに伴って QOL にメリットがあるであろうことから考えると受け入れられると予想される。

⑤ 当事者の満足度

採用すべき論文はなかったが、RRSO の効果として最も評価されるべきは全生存率の延長とリスク低減効果と考えられ、これら 2 点についてはメタアナリシスでその効果が報告されている。QOL、費用対効果についてエビデンスレベルは低いものの、望ましい効果が報告されていることから、おそらく介入

が優位とした。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

2 件のコホート研究、1 件のメタアナリシスから、卵巢癌発症リスクの低減効果、OS (全生存期間)、費用対効果、当事者の意向、当事者の満足度の 5 つのアウトカムについて検討した。

BRCA 病的バリエーション保持者における RRSO 実施による卵巢癌発症リスクの低減効果は、Risk ratio 0.17 で、採用されている研究において結果が一致していることからエビデンスの確実性は強とした。

RRSO 実施による OS (全生存期間) への影響は、Hazard ratio 0.32 で、採用されている研究において結果が一致していることからエビデンスの確実性は強とした。

RRSO 実施による費用対効果の検討では、いまだ十分な検討はなされていないが、今回採用した 2 編の後方視的観察研究では、いずれもコスト削減効果はありと結論されている。研究の異質性、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることからエビデンスの確実性は中程度とした。

当事者の意向について検討した研究はなかったが、卵巢癌発症リスクの低減効果、OS (全生存期間)、費用対効果や QOL に関してメリットがあるであろうことから考えると、RRSO の実施は容認されうると考えられる。

当事者の満足度についても採用すべき論文はなかったが、RRSO の主目的は *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者のがん死低減であることを鑑みると、卵巢癌発症リスクの低減、全生存期間の延長が示されている点から見て全体として満足しうる結果と思われる。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論・投票は、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 3 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 13 名で行った。

① アウトカムの解釈について

この問題は、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションを有する女性における卵巢癌早期発見のための有効なサーベイランス方法が確立されていない現状で、発症リスク低減手段としての RRSO はこれまでに複数の検討がなされていることより、優先して検討されるべきとされた。

BRCA1/2 遺伝子病的バリエーション保持者に対する RRSO 実施による卵巢癌発症リスクの低減効果は、3 編の前向きコホート研究を統合解析した研究で効果ありと判断されている。さらに、全生存率の改善効果もありとされており、バイアスはあるものの、採用した研究において結果は一致していることから予期される望ましい効果は大きいと判断された。

一方、望ましくない効果については採用されたメタアナリシス中に QOL に関する研究が 1 編採用されているのみでメタ解析は実施されていないが、RRSO を実施することで、実施しない群に比べ少なくとも QOL の低下は報告されていない。したがって、予期される望ましくない効果は小さいと判断された。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

リスクの低減効果、全生存率については前向きコホート研究3編のメタアナリシスが1編、費用対効果については後方視的研究が2編で検討されている。倫理的にランダム化比較試験が困難な課題であることから考えると、アウトカム全体に対するエビデンスの確実性は13名全員一致で「強」と判断した。

③ 当事者の価値観や意向はどうか

アウトカム全体のエビデンスについては、初回投票時は3人が「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」、9人が「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断した。(1人投票なし)。

「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」とする意見には、年齢、家族歴、既往歴、挙児希望のある、なし、など社会的な状況により主要評価項目の重視具合にばらつきが出る可能性の指摘があった。一方、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」とする意見には、生存期間の延長の効果は大きく、患者の想いを医療者が十分考慮し、手術の意義について丁寧に説明することでばらつきを軽減できる可能性について言及された。

以上より最終投票を行い、重要な不確実性またはばらつきあり 1人、重要な不確実性またはばらつきの可能性あり 7人、重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし 5人となった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

効果のバランスについては、初回の投票時は7人が「おそらく介入が優位」、5人が「介入が優位」と判断した。(1人投票なし)。

「おそらく介入が優位」とする意見には、妊娠出産への影響、更年期障害、骨代謝への影響や心血管イベントなど望ましくない効果を考慮した意見が出された。一方、「介入が優位」とする意見は、RRSO本来の目的である生存期間の延長効果が高く、望ましくない効果は手術担当科の婦人科医師から術前に手術に伴って起きる合併症について十分な説明がなされることや実施前のカウンセリング、実施後のモニタリングと医療介入により解決できる可能性があることが挙げられた。

以上より最終投票を行い、「おそらく介入が優位」が3人、「介入が優位」が10人となった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果については、初回の投票時は11人が「おそらく介入が優位」、1人が「介入が優位」と判断した。(1人投票なし)。

費用対効果に関するエビデンスについて確認がなされ、最終投票では、「おそらく介入が優位」が9人、「介入が優位」が4人となった。

容認性については、初回の投票時は1人が「おそらくはい」、10人が「はい」、1人が「さまざま」と判断した。(1人投票なし)。

RRSOの実施については、RRSOを受ける *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者の結婚や挙児希望などの価値観に依存するが、RRSOを希望される方はむしろ社会的要因や手術合併症についての容認が必要で、生存期間の延長効果のある選択肢があることの妥当性を考慮すべきとの意見が出された。最終投票では、「おそらくいいえ」が1人、「おそらくはい」が1人、「はい」が10人となった。

実行可能性については、初回の投票時は1人が「おそらくはい」、11人が「はい」と判断した。(1人

投票なし)。

医療行為として確立されているが、未発症者が希望する時期に、希望する施設で自由に受けられる医療か、というと、それはまだ難しいという点が指摘された。また、手術ができる、できないではなく、利益・不利益について十分な話し合いが行われた上で実施されるということが重要との意見もあった。以上より最終投票を行い、「おそらくはい」が4人、「はい」が9人となった。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、「BRCA病的バリエーション保持者に対し、リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)は推奨されるか？」について討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：BRCA病的バリエーション保持者に対し、RRSOを実施することを条件付きで推奨する。

11/13名(84.6%)で推奨草案を支持し、採用が決定した。なお、投票では「強く推奨する」を3名の委員が支持した。「強く推奨する」を指示した委員は、「がん治療のエンドポイントはがん死を抑えること。遺伝医療のエンドポイントは遺伝情報を自分のヘルスケアに生かすこと。ガイドラインとしては強く推奨したい。」「RRSOは、遺伝カウンセリングを経て自己決定をする必要があり、医療としては強い推奨としたい」という意見であった。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ESMO (ESMO clinical practice guidelines. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v103–v110, 2016)では、リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)は、通常35～40歳で実施すべきとなっている。

NCCN (NCCN Guidelines Version 2.2021 BRCA-Pathogenic/Likely Pathogenic Variant - Positive Management)では、リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)は、通常35～40歳の間、および出産完了時に実施することを推奨する。BRCA2の病原性/可能性の高い病原性変異を有する患者の卵巣癌発症は、BRCA1の病原性/可能性の高い病原性変異を有する患者に比べて平均8～10年遅いため、家族内での卵巣癌診断時年齢が予防手術を検討する年齢より早期でない限り、BRCA2の病原性/可能性の高い病原性変異を有する患者では、卵巣癌リスク管理のためのRRSOを40～45歳まで遅らせるのが妥当とされている。

8. 今後のモニタリング

RRSO後の全生存期間に関しては、引き続きモニタリングが必要である。

現在RRSOはがん未発症者に対して保険適応とはなっていない。また晩婚化が進む社会情勢の中、挙児希望のあるBRCA病的バリエーション保持者がRRSOを検討する場合、卵子凍結や、胚凍結など、妊孕性温存に対する手当が十分整備されていない現状がある。これらに対する対策が今後の課題であるため、費用対効果、当事者の意向、当事者の満足度については今後も検討が必要である。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

- 1) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okokwo OO. Risk - reducing bilateral salpingo - oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018
- 2) Yamauchi H, Nakagawa C, Kobayashi M, Kobayashi Y, Mano T, Nakamura S, Arai M. Cost-effectiveness of surveillance and prevention strategies in BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer, 2018.
- 3) Schrauder MG, Brunel-Geuder L, Häberle L, Wunderle M, Hoyer J, Reis A, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW, Lux MP. Cost-effectiveness of risk-reducing surgeries in preventing hereditary breast and ovarian cancer. Breast. 2017.

参考資料

- 文献検索式 (W e b 掲載)
- エビデンス総体評価シート (W e b 掲載)
- S R レポート (W e b 掲載)
- Evidece to deision フレームワーク (W e b 掲載)

1 卵巣癌 CQ2

2 リスク低減卵管卵巣切除の際の卵管・卵巣の病理検索は SEE-FIM 3 が推奨されるか？

4 ◎推奨

6 リスク低減卵管卵巣切除の際の卵管の病理検索は SEE-FIM プロトコルに準拠することを条件付きで推
7 奨する。

8 【エビデンスの確実性：弱、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：72% (8/11)】

9 ◎推奨文

11 リスク低減卵管卵巣切除の際の卵管・卵巣の病理検索は SEE-FIM プロトコルで行うことで、STIC
12 の検出率、オカルト癌の診断率が上昇することは確実であると判断する。一方で、STIC 検出の臨床的
13 意義については不確実性が残る。一般的な病理検索に比べ標準作成や診断に時間を要することを考慮す
14 ると、SEE-FIM プロトコルの妥当性については今後もモニタリングが必要と判断した。

15 解説文

16 1. CQ の背景

18 *BRCA* 生殖細胞系列病的バリエーション保持者に対してリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk-reducing
19 salpingo-oophorectomy, RRSO) が開始され、摘出卵管から Serosus tubal intraepithelial carcinoma
20 (STIC)やオカルト癌が同定されるようになったことがきっかけとなり、卵巣がんの発生起源として卵管
21 が提唱されるようになった。RRSO 後に STIC が検出された場合の管理方針についてコンセンサスは得
22 られていないが、オカルト癌が検出された場合には、進行期に合わせて対応が検討される。そのため、
23 卵巣がん発症のリスクの高い *BRCA* 生殖細胞系列病的バリエーション保持者にとって、RRSO 後に摘出し
24 た卵管・卵巣を病理学的に適切に評価することは正しい診断およびその後の治療選択に不可欠である。
25 SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbriated end) は、*BRCA* 病的バリエーション陽性の
26 卵管を正しく病理学的に評価するために提案された方法で¹、RRSO 後の病理学的評価に広く用いられ
27 ている。ただし、SEE-FIM は卵管采から 2cm のところで切断後、卵管采側を長軸方向に 4 分割し、残
28 りの卵管および卵巣を 2-3mm 間隔で切片を作成するため、病理医にかかる負担が大きい。2020 年 4 月
29 に乳がん既発症の *BRCA* 生殖細胞系列病的バリエーション保持者に対して RRSO が保険収載されたことを
30 受け、RRSO の件数が増加することが予想され、統一された適切な病理検索方法を確立することがま
31 ず重要な事項となっている。そこで本 CQ では、RRSO 後の病理検索として SEE-FIM が推奨される
32 かどうかを検討する。

33 2. アウトカムの設定

35 本 CQ では RRSO の際に摘出された卵管に対して SEE-FIM での病理検索と SEE-FIM 以外での病理
36 検索の 2 群間で、「STIC 検出率」「オカルト癌検出率」「検索結果が術後治療に与える影響」「OS(全生存

期間)」「費用対効果」を評価した。

3. 採用論文

症例集積研究 6 編²⁻⁷、コホート研究 2 編^{8,9}、横断研究 1 編¹⁰、症例対照研究 1 編¹¹を選択し、5 つのアウトカムに対して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックビューの結果(エビデンスの要約)

① STIC 検出率

STIC 検出率に関する検討では、SEE-FIM での病理検索群と対照群との比較については観察研究が一つ報告されている²。STIC の検出率は、SEE-FIM での病理検索群で $1/15 = 6.7\%$ に対し、対照群で $0/9 = 0\%$ であった。同じ論文内でメタ解析結果についても報告されているが、STIC の検出率は、SEE-FIM 実施群と非実施群で統計学的な有意差は認めなかった ($p = 0.0938$)²。

症例集積研究 5 編、コホート研究 2 編、横断研究 1 編によるシステマティックレビューでは、SEE-FIM での病理検索が実施された 1289 例中 27 例 (2.1%) で STIC を検出したのに対し、SEE-FIM 以外での病理検索が実施された 38 例では STIC を検出しなかった。STIC の検出に対する SEE-FIM の有効性を論じるには、対照として SEE-FIM 以外での病理検索が実施された場合と比較することが望ましいが、直接比較している報告が見当たらないこと、研究数が少ないことからエビデンスの確実性は中とした。

② オカルト癌検出率

オカルト癌検出率に関する検討では、SEE-FIM での病理検索が実施された場合と SEE-FIM 以外の病理検索が行われた場合での比較については、観察研究が 2 つのみであった。1 つの観察研究においてオカルト癌の検出率は SEE-FIM での病理検索群で $1/15 = 6.7\%$ に対し、対照群で $0/11 = 0\%$ であった²。もう 1 つの観察研究では、SEE-FIM での病理検索群で $3/36 = 8.3\%$ 、対照群で $5/27 = 18\%$ であった⁷。

症例集積研究 5 編、コホート研究 1 編、横断研究 1 編、症例対照研究 1 編によるシステマティックレビューでは、SEE-FIM での病理検索が実施された 1344 例中 28 例 (2.1%) でオカルト癌が検出されたのに対し、SEE-FIM 以外の病理検索が行われた場合では 88 例中 5 例 (5.7%) でオカルト癌が検出され、オカルト癌検出率に差を認めなかった。SEE-FIM 実施群と非実施群で比較検討した研究数が少ないことから、エビデンスの確実性は中とした。

③ 検索結果が術後治療に与える影響

症例集積研究 1 編で術後治療による記載があるが、SEE-FIM での病理検索が実施された場合と SEE-FIM 以外の病理検索が行われた場合で比較検討した論文は認めず、エビデンスの確実性は非常に弱いとした。

④ OS (全生存期間)、費用対効果

症例集積研究 6 編、コホート研究 2 編、横断研究 1 編、症例対照研究 1 編に対してシステマティック

レビューを実施した。SEE-FIM での病理検索が実施された場合と SEE-FIM 以外の病理検索が行われた場合で OS（全生存期間）や費用対効果を比較検討した論文は認めず、エビデンスの確実性は非常に弱いとした。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

症例集積研究 6 編、コホート研究 2 編、横断研究 1 編、症例対照研究 1 編から「STIC 検出率」および「オカルト癌検出率」の 2 つのアウトカムについて検討した。SEE-FIM による病理検索が実施された群では、SEE-FIM 以外の病理検索が実施された群に比し、STIC 検出率は高いが、オカルト癌検出については 2 群間で差を認めなかった。

※ 卵巣の取り扱いについて

本 CQ では、卵管を対象とした病理検索として、SEE-FIM が検討されている¹。ただし、SEE-FIM では、卵巣に対しても細かい連続切片作成により評価することが行われている。日本婦人科腫瘍学会の「産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての考え方」や NCCN Guidelines Ovarian Cancer Version 1. 2021 においても、卵管だけでなく、卵巣についても注意深い切り出しが必要であることが記載されている。

リスク低減卵管卵巣切除の際の卵巣の病理検索についてもプロトコールによって定められた方法で実施し、卵巣に対する連続切片作成の妥当性について今後もモニタリングしていく必要がある。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論は、乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 12 名で行った。投票は 1 名が棄権し、11 名で行った。

① アウトカムの解釈について

この問題は優先事項であるかの問いについて、投票結果では「はい」が 7 名、「おそらく、はい」が 4 名であった。RRSO が保険収載され、HBOC 診療における重要な選択肢の一つであり、検体の取り扱いについてプロトコールを決定することは重要である。また予期される望ましい効果はどの程度のものかの問いについては、「大きい」が 5 名、「中」が 3 名、「わからない」が 3 名であった。望ましい効果としての STIC 検出率に関する検討で、STIC が検出された場合の治療への影響が明らかとは言えず、今後の課題と考えられた。一方、予期される望ましくない効果はどの程度のものかの問いについては、「小さい」が 6 名、「わずか」が 1 名、「分からない」が 1 名であった。STIC やオカルト癌が見つかった場合であっても過剰な治療には結びつかないと考えられる。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

STIC 検出率・オカルト癌検出率についての結果が報告されているが、SEE-FIM 実施群と非実施群で比較した観察研究が少ないことから、アウトカム全体のエビデンスの確実性については 2 人が「中等度」、

6 人が「弱」、3 人が「非常に弱」と判断した。特に STIC 検出の臨床的意義については不確実性が残ると考えられる。

③ 患者の価値観や意向はどうか

投票結果では、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」が 6 名、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」が 4 名、「重要な不確実性またはばらつきがあり」が 1 名であった。SEE-FIM プロトコールとして行われること自体については、不確実性またはばらつきはないと考えられる。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

投票結果では、「介入が優位」が 1 名、「おそらく介入が優位」が 10 名であった。STIC は卵管采を適切に切り出すことで発見される病変であること、一般的な卵管の病理検索では十分な切り出しが行われないこと、SEE-FIM 以外に RRSO 摘出標本に対する病理検索法が確立していないことから、介入が支持される。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する論文は抽出されなかった。この問題に対する容認性についての投票結果は、「はい」が 5 名、「おそらく、はい」が 6 名であった。RRSO に対して一定の基準に基づいて病理学的検索が実施されることは、RRSO の目的の上でも非常に重要で、十分容認される。また SEE-FIM による病理検索に関する実行可能性については、「はい」が 5 名、「おそらく、はい」が 6 名であった。現状では、RRSO を行う施設では、SEE-FIM プロトコールによる病理検索が行われており、実行可能であると判断された。ただし、SEE-FIM による病理検索は標本作成や診断に時間がかかるため、病理医の協力が不可欠である。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、本 CQ について討議し推奨草案は以下とした。

推奨：リスク低減卵管卵巣切除の際の卵管の病理検索は SEE-FIM プロトコールに準拠することを条件付きで推奨する。【推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、エビデンスの確実性：弱、合意率：72% (8/11)】

本 CQ に対する投票では、合意率が 72%と比較的意見が分かれた。3 名の委員から、SEE-FIM 以外の病理学的な評価で SEE-FIM と同じ精度の評価ができることが証明されていないため、SEE-FIM を強く推奨するとの意見があった。

また、「条件付き」とした理由として、STIC 検出後の管理方針にコンセンサスの得られたものがないため、STIC 検出の臨床的意義が不確実であること、SEE-FIM では一般的な病理学的評価に比べ、標本作成や診断に時間がかかり、病理医の負担が大きくなることもある。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

日本婦人科腫瘍学会の「産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての考え

方」では、「RRSO 実施の際の留意点」として、以下のように記載されている。

RRSO 時にオカルト癌または STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) が発見されることがある。そのため卵巣と卵管を連続切片で評価する必要がある、病理医との協力体制を構築しておくこと。実際には SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbriated end) プロトコルに従い、卵管采は長軸方向に切開を加え、残る卵巣および卵管は 2~3mm 間隔で切片を作成し評価を行うこと。

また、NCCN Guidelines Ovarian Cancer Version 1. 2021 において、リスク低減手術後の病理評価のためには卵管は SEE-FIM プロトコルで処理すべきであり、卵巣についても、注意深い切り出しが必要であることが記載されている。

8. 今後のモニタリング

SEE-FIM の妥当性については、今後もモニタリングが必要である。また SEE-FIM の必要性について、RRSO を実施する産婦人科医および摘出卵管・卵巣を病理評価する病理医との間で共有していくことが求められる。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

- 1 Lee, Y. *et al.* Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. *Adv. Anat. Pathol.* **13**, 1-7, doi:10.1097/01.pap.0000201826.46978.e5 (2006).
- 2 Cheng, A., Li, L., Wu, M. & Lang, J. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* **46**, 139-147, doi:10.1016/j.ejso.2019.09.002 (2020).
- 3 Wilhite, A. M. *et al.* Health Care Provider Adherence to Surgical Guidelines for Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *Obstet. Gynecol.* **134**, 520-526, doi:10.1097/AOG.0000000000003421 (2019).
- 4 Laokulrath, N., Warnnissorn, M., Chuangsuwanich, T. & Hanamornroongruang, S. Sectioning and extensively examining the fimbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube in routine practices, is it worth the effort? *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **45**, 665-670, doi:10.1111/jog.13845 (2019).
- 5 Visvanathan, K. *et al.* Fallopian Tube Lesions in Women at High Risk for Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* **11**, 697-706, doi:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0009 (2018).
- 6 Minig, L. *et al.* Pathology findings and clinical outcomes after risk reduction salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: a multicenter Spanish study. *Clin. Transl. Oncol.* **20**, 1337-1344, doi:10.1007/s12094-018-1865-9 (2018).
- 7 Lee, Y. J. *et al.* Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in germline BRCA mutation carriers with breast cancer: significance of bilateral RRSO at the optimal age in germline BRCA mutation carriers. *J. Gynecol. Oncol.* **28**, e3, doi:10.3802/jgo.2017.28.e3 (2017).
- 8 Blok, F. *et al.* Retrospective study of a 16year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for

RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol. Oncol.* **153**, 326-334, doi:10.1016/j.ygyno.2019.03.003 (2019).

Reitsma, W. *et al.* Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur. J. Cancer* **49**, 132-141, doi:10.1016/j.ejca.2012.07.021 (2013).

Poon, C., Hyde, S., Grant, P., Newman, M. & Ireland Jenkin, K. Incidence and Characteristics of Unsuspected Neoplasia Discovered in High-Risk Women Undergoing Risk Reductive Bilateral Salpingo-oophorectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer* **26**, 1415-1420, doi:10.1097/IGC.0000000000000791 (2016).

Singh, N. *et al.* Disease Distribution in Low-stage Tubo-ovarian High-grade Serous Carcinoma (HGSC): Implications for Assigning Primary Site and FIGO Stage. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **37**, 324-330, doi:10.1097/PGP.0000000000000429 (2018).

卵巣癌 CQ3

卵巣癌に対し初回薬物療法で用いられるプラチナ併用レジメンは、*BRCA* 病的バリエント保持者(*BRCA* 関連卵巣癌)に対しても同様に推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエントを保持する卵巣癌患者の初回薬物療法としてプラチナ併用レジメンを推奨する。
(エビデンスの確実性：強、推奨のタイプ：当該介入の強い推奨、合意率：90% (9/10))

◎推奨文

卵巣癌患者の初回薬物療法で用いる白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は *BRCA* 病的バリエント保持者においても、非保持者と同等の治療効果が得られており、初回薬物療法として治療することを推奨する。

解説文

1. CQ の背景

卵巣癌の初回薬物療法では、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が強く奨められるが、*BRCA* 病的バリエントの有無によるレジメンの使い分けは行われていない。*BRCA* 病的バリエントは、相同組換修復欠損と密接に関わり、プラチナ製剤への感受性が高いと考えられている。そのため、進行卵巣癌の初回治療において、*BRCA* 病的バリエント保持者と非保持者で治療成績が異なる可能性が想定される。初回化学療法には、術前化学療法 (Neoadjuvant Chemotherapy : NAC) と術後化学療法が含まれること、現在、PARP 阻害薬を含む様々な治療法 (併用療法を含む) の有用性が検証されていることから、現段階で *BRCA* 病的バリエント保持者と非保持者における治療成績を検証し、*BRCA* 病的バリエント保持者への白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の治療的意義を明確にしておくことが重要である。なお、本 CQ では PARP 阻害薬を用いた報告は含めず、プラチナ併用レジメンに焦点をあてて検討する。

2. アウトカムの設定

本 CQ では、*BRCA* 病的バリエント保持者において白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で治療された群と白金系抗悪性腫瘍剤を含まない化学療法で治療された群の比較検証ができなかったため、*BRCA* 病的バリエント保持者と非保持者の 2 群間で、同様の治療を行った場合の「全生存期間 (OS)」、「無病増悪期間 (PFS)」を評価した。

3. 採用論文

ランダム化第 3 相試験 2 編¹⁻² と症例対照研究 7 編³⁻⁹ を選択した。「全生存期間 (OS)」、「無病増悪期間 (PFS)」に関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

① 全生存期間 (OS)

いずれの解析においても、薬物療法、手術療法ともに、*BRCA* 病的バリエント保持者と非保持者で同様の治療が選択されている。*BRCA* 病的バリエント保持者での OS の有意な延長は RCT1 報と症例対照研究 5 報で示されている。RCT の結果からは、エビデンスの確実性は中との解釈も可能であるが、症例対照研究において、*BRCA1/2* のいずれかでのみ有意差が認められた報告があり、研究の異質性、研究数が少ないことも踏まえ、総合的にはエビデンスの確実性は弱と判断する。なお、*BRCA2* 病的バリエント保持者において、OS がより良好な可能性があり、メタアナリシスなどさらなる検証が必要である。

② 無病増悪期間 (PFS)

BRCA 病的バリエント保持者における PFS の有意な延長が、RCT2 報と症例対照研究 6 報で示されている。RCT2 報からは、エビデンスの確実性は中と考えられるが、*BRCA1/2* が個々に検討されているものと統合して検討されているものが混在しており、*BRCA1*, *BRCA2* いずれも単独でのみ PFS に延長がみられた報告がある。研究の異質性、研究数が少ないことから、総合的にエビデンスの確実性は弱とした。*BRCA2* 病的バリエントを有する群において、PFS がより良好な可能性があり、メタアナリシスなどさらなる検証が必要である。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

2 件の RCT 研究、7 件の症例対照研究から、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) の 2 つのアウトカムについて検討した。

パクリタキセル・カルボプラチン併用療法にベバシズマブを併用したランダム化第 3 相試験 (GOG-218) において、*BRCA* 病的バリエント非保持者における PFS 中央値は、ベバシズマブ併用時 15.7 ヶ月、非併用時 10.6 ヶ月であったのに対し、*BRCA* 病的バリエント保持者における PFS 中央値は、ベバシズマブ併用時 19.6 ヶ月、非併用時 15.4 ヶ月であり、PFS、OS ともに *BRCA* 病的バリエント保持者で有意に予後良好であり、*BRCA2* 病的バリエント保持者が最も予後が良好であった (1)。パクリタキセル・カルボプラチン併用療法にパゾパニブを併用した第 3 相臨床試験 (AGO-OVAR 16) では、パゾパニブ非併用群において、*BRCA* 病的バリエント保持者の PFS が有意に良好であった。ただし、パゾパニブ併用群においては、PFS に有意差は認められなかった (2)。

Australian Ovarian Cancer Group における 1001 例の症例対照研究では、*BRCA* 病的バリエント保持者は、非保持者に比し、PFS (*BRCA1* 病的バリエント保持者 20.96 ヶ月、*BRCA2* 病的バリエント保持者 19.30 ヶ月、非保持者 14.30 ヶ月、 $p=0.01$)、OS (*BRCA1* 病的バリエント保持者 69.07 ヶ月、*BRCA2* 病的バリエント保持者 55.20 ヶ月、非保持者 48.17 ヶ月、 $p=0.01$) ともに有意に良好であった (3)。腹腔内化学療法 (シスプラチンおよびパクリタキセル) を用いた GOG-172 試験における後方視的解析では、*BRCA* 病的バリエント保持者の予後は非保持者に比べ、PFS (未達 vs 17.3 ヶ月、 $HR=0.38$; 95%CI 0.20-0.73, $p=0.003$)、OS (110.4 ヶ月 vs 67.1 ヶ月、 $HR=0.28$; 95%CI 0.11-0.73, $p=0.009$) とも有意に良好であった (4)。臨床進行期 III/IV 期に限定した後方視的解析において、*BRCA* 病的バリエント保持

者の予後が、OS で有意に延長（中央値：未達 vs 67.8 ヶ月、 $p=0.02$ ）していたものの PFS では有意差を認めないとする報告、PFS で有意に延長（中央値：22.9 ヶ月 vs 16.9 ヶ月、 $p=0.001$ ）していたが、OS では有意差を認めないとする報告があった(5,6)。

99 例の *BRCA1* 病的バリエント陽性群、13 例の *BRCA2* 病的バリエント陽性群、222 例の *BRCA* 病的バリエント陰性群を比較した後方視的研究では、PFS 中央値が各々 2.1 年 (95%CI, 1.9-2.5)、5.6 年 (95%CI, 0.0-11.5)、1.3 年 (95%CI, 1.1-1.5)、OS 中央値は 5.9 年 (95%CI, 4.7-7.0)、>10 年、2.9 年 (95%CI, 2.2-3.5) であり、*BRCA* 病的バリエント保持者の予後が有意に良好で、*BRCA2* 病的バリエント保持者の予後が *BRCA1* 病的バリエント保持者よりも良好な傾向がみられた(7)。The Cancer Genome Atlas における 316 例の高異型度漿液性癌の解析では、*BRCA2* 病的バリエント保持者が、*BRCA* 病的バリエント非保持者に比べ、PFS (調整ハザード比 0.40: 95%CI, 0.22-0.74, $p=0.004$)、OS (調整ハザード比 0.33: 95%CI, 0.16-0.69, $p=0.003$) とともに有意に良好であった(8)。一方、*BRCA1* 病的バリエント保持者については、*BRCA* 病的バリエント非保持者に比べ、OS, PFS とともに有意差がなかったものや (8)、NAC 例に限定した場合に有意に OS が良好 (45.7 ヶ月 vs 25.3 ヶ月、 $p=0.007$) とする報告があった(9)。

OS, PFS いずれも、stage III、IV 期のみの検討や、手術での残存腫瘍量に差が見られる検討などが混在しており、結果に影響している可能性が考えられた。また、乳癌罹患率に差が見られるものもあり、OS に影響している可能性がある。*BRCA1* 病的バリエント保持者と *BRCA2* 病的バリエント保持者で、個々に検討されているものと *BRCA* 病的バリエント保持者全体で検討されているものが混在していた。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論は、乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 12 名が参加した。投票は経済的 COI 等の理由から 2 名が棄権し、10 名で行った。

① アウトカムの解釈について

この問題は優先事項であるかの問いについて、初回投票時は「はい」が 9 名、「おそらく、いいえ」が 1 名、「いいえ」が 1 名であった。本 CQ で PARP 阻害薬の臨床試験を含んでいないことを確認した上での最終投票結果は、「はい」が 9 名、「おそらく、いいえ」が 1 名であった。予期される望ましい効果については、「大きい」が 2 名、「中」が 8 名であった。RCT を含めた報告がある一方、臨床的背景がそろっていないこと、*BRCA1/2* のいずれかでのみ有効性が認められる報告がある点で不確実性が残る。予期される望ましくない効果はどの程度のものかについては、「中」が 1 名、「小さい」が 8 名、「わずかな」が 1 名であった。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

初回投票時は「大きい」が 1 名、「中等度」が 10 名であった。*BRCA1/2* で分けているものがあること、本 CQ では *BRCA* 病的バリエント保持者全体が対象で、RCT を含めた解析結果があることが議論され、最終投票を行い、アウトカム全般に対するエビデンスの確実性は「中等度」が 8 名、「弱」が 2 名の判断結果であった。

③ 患者の価値観や意向はどうか

初回投票結果では、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」が9名、「可能性あり」が2名であった。患者の収入や社会的状況、価値観による個人差、進行例や組織型による不確実性が議論された上で、最終投票を行い、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」が9名、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」が1名であった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

投票結果は「おそらく介入が優位」が10名であった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する投票結果は「採用研究なし」が10名であった。容認性についての投票結果は「はい」が10名であった。実行可能性についての投票結果も「はい」が10名であった。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、本CQについて討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：*BRCA*病的バリエントを保持する卵巣癌患者の初回薬物療法としてプラチナ併用レジメンを推奨する。【推奨のタイプ：当該介入の強い推奨、エビデンスの確実性：強、合意率：90%（9/10）】

9/10名（90%）で推奨草案を支持し、採用が決定した。なお、投票では「当該介入の条件付きの推奨」に1名の委員が支持した。

CQ原案は「*BRCA*病的バリエントを有する卵巣癌患者の薬物療法は非保持者と同様の治療が推奨されるか？」であり、1、2回目の投票では、「当該介入の条件付きの推奨」をそれぞれ4名、5名の委員が支持した。CQ原案が婦人科腫瘍担当医以外には分かりにくい、非保持者と違うレジメンでの検証がない、今後*BRCA1/2*によって異なるレジメンが開発される可能性があるという意見が出された。CQの文面を修正した上で、最終的な投票が行われ、上記推奨草案の採用が決定した。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

NCCNガイドライン（2021年版Version2）では、*BRCA1/2*病的バリエント保持者の予後は非保持者よりも良好とする報告が7報、関連しないとする論文が1報引用されている。また、*BRCA2*病的バリエント保持者の予後が良好で、化学療法の奏効率が高いと記載されている。

8. 今後のモニタリング

*BRCA1/2*別の予後に関しては、引き続きモニタリングが必要である。

9. 外部評価結果の反映

10. 採用論文

1. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 24:777-783, 2018. [PMID: 29191972]
2. Harter P, Johnson T, Berton-Rigaud D, et al. BRCA1/2 mutations associated with progression-free survival in ovarian cancer patients in the AGO-OVAR 16 study. *Gynecol Oncol* 140:443-449, 2016. [PMID: 26740259]
3. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 30:2654-2663, 2012. [PMID: 22711857]
4. Naumann RW, Morris JC, Tait DL, et al. Patients with BRCA mutations have superior outcomes after intraperitoneal chemotherapy in optimally resected high grade ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 151:477-480, 2018. [PMID: 30309722]
5. Gallagher DJ, Konner JA, Bell-McGuinn KM, et al. Survival in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity. *Ann Oncol* 22:1127-1132, 2011. [PMID: 21084428]
6. Kim SI, Lee M, Kim HS, et al. Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res* 12:40, 2019. [PMID: 31064392]
7. Vencken PMLH, Kriege M, Hoogwerf D, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 22:1346-1352, 2011. [PMID: 21228333]
8. Yang D, Khan S, Sun Y, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 306:1557-1565, 2011. [PMID: 21990299]
9. Gorodnova T, Sokolenko A, Ni V, et al. BRCA1-associated and sporadic ovarian carcinomas: outcomes of primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 29:779-786, 2019. [PMID: 30839285]

参考資料

- 文献検索式 (Web掲載)
- エビデンス総体評価シート (Web掲載)
- SRレポート (Web掲載)
- Evidence to decision フレームワーク (Web掲載)

1 卵巣癌 CQ4

2 プラチナ製剤を含む初回化学療法に奏効した *BRCA* 病的バリエーション 3 を有する卵巣癌患者に対し、PARP 阻害薬の維持療法が推奨される 4 か？

5 ◎推奨

6 プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した *BRCA* 病的バリエーションを有する卵巣癌患者に対し、
7 PARP 阻害薬の維持療法を条件付きで推奨する。

8 【エビデンスの確実性：強、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：72% (8/11)】

10
11 これまでの臨床試験の結果から、プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した *BRCA* 病的バリエーション
12 トを有する卵巣癌患者に対する PARP 阻害薬の維持療法は無病生存期間を延長することは確実である。
13 一方、全生存期間の延長効果や、至適投薬期間、長期合併症については不確実性が残る。また治療に際しては、高額な薬剤による経済的負担が患者側に生じる。これらについて十分な話し合いをも
14 うけた上で、投薬を検討することが望ましい。

15 1. CQ の背景

16
17 進行卵巣癌 (FIGO III, IV 期) は予後不良であり、初回薬物療法後に再発するリスクの高い集団である
18 ことから、新たな治療オプションが必要とされている。*BRCA* 病的バリエーションを有するプラチナ感受性
19 再発卵巣癌に対し、オラパリブやニラパリブ、Veliparib、Rucaparib などいくつかの PARP 阻害薬が臨
20 床試験で有効性を示した。その結果から、進行卵巣癌の初回治療において、手術並びに初回化学療法に
21 より奏効の得られた *BRCA* 病的バリエーションを有する患者に対し、PARP 阻害薬を維持療法として投与す
22 ることの有効性が第 3 相ランダム化比較試験で検証された。PARP 阻害薬の維持療法が推奨されるかを
23 検討する。

24 2. アウトカムの設定

25
26 本 CQ では、*BRCA* 病的バリエーションを有する卵巣癌患者に対し、PARP 阻害薬の維持療法の介入群と
27 非介入群の 2 群間で、「PFS の延長」「OS の延長」「副作用」「患者の意向」を評価した。

28 3. 採用論文

29
30 進行卵巣癌 (FIGO III, IV 期) に対する初回治療後の PARP 阻害薬の有効性を試みた第 3 相ランダム化
31 比較試験 4 編 (SOLO-1 試験 [1], PAOLA-1 試験 [2], PRIMA 試験 [3], VELIA 試験 [4]) を選択した。
32 いずれの臨床試験も、対象患者の組織型を高悪性度漿液性癌、高悪性度類内膜癌に限定している
33 (PAOLA-1 については、粘液性癌を除く *BRCA* 病的バリエーションを有する非漿液性癌を含む)。*BRCA*
34 遺伝子病的バリエーションを有する患者のみを対象とした臨床試験は SOLO-1 試験のみで、そのほかの臨
35 床試験では有効性の解析において生殖細胞もしくは体細胞の *BRCA* 遺伝子バリエーションを有する症例の
36

サブグループ解析が行われている。「PFS の延長」「OS の延長」「副作用」「患者の意向」に関して、定性的なシステマティックレビューを行なった。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

① 無増悪生存期間 (Progression-free survival)

SOLO-1 試験は、III, IV 期の高悪性度漿液性もしくは類内膜癌で germline もしくは tumor の *BRCA1/2* 病的バリエーションを有する患者で、初回治療として手術、プラチナ併用化学療法が行われ完全奏効もしくは部分奏効の得られた患者に対し、オラパリブの維持療法 (300mg1 日 2 回内服を 2 年間) とプラセボを比較した第 3 相試験である。オラパリブ維持療法により、3 年無増悪生存割合が 60% vs. 27%、ハザード比(HR) 0.3 [95%信頼区間(CI) 0.23-0.41, $p < 0.001$] と非常に高い無増悪生存期間の改善効果が認められた [1]。PAOLA-1 試験は、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションの有無を問わず、III, IV 期の高悪性度漿液性もしくは類内膜癌の患者を対象とし (粘液性癌を除く *BRCA* 病的バリエーションを有する非漿液性癌を含む)、初回治療として手術、ベバシズマブ併用化学療法が行われ完全奏効もしくは部分奏効の得られた患者に対し、維持療法としてオラパリブ 2 年間で内服とベバシズマブ 15 ヶ月の併用療法と、プラセボとベバシズマブ併用療法を行うことの第 3 相比較試験である。PFS について、全体集団において HR 0.59、さらに *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションを有するサブグループにおいては、PFS 37.2 ヶ月 vs. 21.7 ヶ月、HR 0.31 (95%CI 0.2-0.47) と、オラパリブ+ベバシズマブ維持療法により高い予後改善効果を認めた [2]。PRIMA 試験は、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションの有無を問わず、III, IV 期の高悪性度漿液性もしくは類内膜癌の患者を対象とし、初回治療として手術、化学療法が行われ完全奏効もしくは部分奏効の得られた患者に対し、維持療法としてニラパリブ (300mg1 日 1 回内服を 3 年間) とプラセボ併用療法を行うことの第 3 相比較試験である。全体集団において HR 0.62、さらに *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションを有するサブグループにおいては、PFS 22.1 ヶ月 vs. 10.9 ヶ月、HR 0.4 (95%CI 0.27-0.62) と、ニラパリブ維持療法により予後改善効果を認めた [3]。VELIA 試験は、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションの有無を問わず、III, IV 期の高悪性度漿液性癌の患者を対象とし、初回治療としてカルボプラチン+パクリタキセル (TC) 療法を行う群、TC 療法に veliparib を併用する群、TC 療法に veliparib を併用しかつ veliparib 維持療法を行う群の 3 群を比較した第 3 相比較試験である。*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションを有するサブグループにおいて、TC 療法に veliparib を併用しかつ veliparib 維持療法を行う群と TC 療法のみを行う群との比較において PFS 34.7 vs. 22 ヶ月、HR 0.44 (95%CI 0.28-0.68) と予後改善効果が認められた [4]。

いずれの RCT も対象患者の組織型を限定している。PFS は、VELIA 試験は germline *BRCA* 病的バリエーションを有する症例のサブ解析のデータ、PRIMA 試験、PAOLA-1 試験は tumor *BRCA* 病的バリエーションを有する症例のサブ解析のデータである。SOLO-1 試験、PAOLA-1 試験、PRIMA 試験は、化学療法終了後の維持療法として PARP 阻害薬を使用している。VELIA 試験は PARP 阻害薬を化学療法と併用した後、維持療法としても使用している。また、維持療法における PARP 阻害薬の内服期間は、SOLO-1 試験、PAOLA-1 試験においては 2 年間、VELIA 試験では 2 年間である。各試験により対象とする組織型が異なること、維持療法の試験デザインが異なることから、アウトカムに対する非直接性はあると判断した。以上より、PFS 延長に対するエビデンスの強さは強 (A) とした。

② 全生存期間 (Overall survival)

いずれの RCT も解析時の data maturity が低く、OS に関して十分な統計解析が行われていない。非一貫性は評価できないと判断した。OS 延長に対するエビデンスの強さは弱 (C) とした。

③ 副作用

有害事象の発生率は VELIA 試験、PRIMA 試験、PAOLA-1 試験では *BRCA* 病的バリエーションを有さない患者も含めたデータである。PARP 阻害剤による有害事象は、いずれの試験においてもほぼ全例に認められている。主な副作用には、骨髄抑制、疲労、消化器毒性がある。また、頻度が低いものの重篤な副作用に、白血病/骨髄異形成症候群がある。副作用に対するエビデンスの強さは中 (B) とした。

④ 患者の意向

VELIA では germline *BRCA* 病的バリエーションを有する症例のサブ解析のデータ、PRIMA、PAOLA-1 では *BRCA* 病的バリエーションを有さない患者も含めたデータである。4 試験において解析方法が異なるものの、いずれの試験においても介入群と対照群とで QOL の差を認めなかった。以上より、患者の意向に対するエビデンスの強さは弱 (C) とした。

5. システマティックレビューのまとめ

4 編の第 3 相ランダム化比較試験において、*BRCA* 遺伝子病的バリエーションを有する患者に対し PARP 阻害薬維持療法による高い PFS 改善効果を認めた。一方、OS の延長効果については解析が未成熟であり、副作用については、頻度が低いものの重篤な副作用である白血病/骨髄異形成症候群に対する懸念がある。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論は、乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 12 名が参加した。投票は経済的 COI 等の理由から 1 名が棄権し、11 名で行った。

① アウトカムの解釈について

本 CQ は 10 名が優先事項と回答したが、1 名は卵巣癌診療ガイドラインに記載するのであればそちらを優先すべきであるとの回答であった。望ましい効果に関しては、全生存期間のデータが未成熟であるものの、無増悪生存期間のハザード比から鑑みて大きいと判断され、11 名全員が効果大と判断した。望ましくない効果については、8 名が中程度、3 名が小さいと判断した。

② エビデンス全般に関するエビデンスの確実性はどうか

11 名全員が確実性が強いと判断した。エビデンスの質はいずれの試験も高く、3 つの試験では *BRCA* 病的バリエーションを有する患者はサブグループ解析であるが、あらかじめ計画されている集団であり症例数は評価に値すると考えられた。ただし、再発後には対照群であっても PARP 阻害剤を投与される患者がいることが予想されることから、今後も OS の結果は出ないであろうこと、OS が未成熟な点は留意

が必要であり、OS のサロゲートマーカーの記載が必要とのコメントがあった。

③ 患者の価値観や意向はどうか

1 名が重要な不確実性またはばらつきがありと回答、3 名が重要な不確実性またはばらつきの可能性ありと回答した。その他の 7 名はおそらくなしと回答した。不確実性、ばらつきについては、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群についての評価や PARP 阻害薬の薬価の高さが問題となった。低い頻度（1% 前後）ながら致死性となりうる有害事象をどう評価するかについて、不確実性が指摘された。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

7 名がおそらく介入が優位、4 名が介入が優位と回答した。第 3 相ランダム化比較試験による PFS の評価であり、3 試験においてはサブグループ解析であるものの統計学的に調整された集団での評価のため、望ましい効果の質を担保すると判断された。一方で、有害事象の高さ、OS のデータが未成熟である点、稀ながら致死的な有害事象である白血病/骨髄異形成症候群の発症リスクも指摘された。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する論文は抽出されなかった。ただし、PARP 阻害薬の薬価が高いことから、高額療養費限度額の支払いを数年にわたり続けることの負担についての認識が必要である。

7. 推奨のグレーディング

以上の議論により、推奨草案は以下ようになった。

プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した *BRCA* 遺伝子病的バリエーションを有する卵巢癌患者に対し、PARP 阻害剤の維持療法を条件付きで推奨する。

推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、エビデンスの確実性：強、合意率：72%（8/11）

これまでの臨床試験の結果から、プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した *BRCA* 病的バリエーションを有する卵巢癌患者に対する PARP 阻害剤の維持療法は無病生存期間を延長することは確実である。一方、全生存期間の延長効果や、至適投薬期間、長期合併症については不確実性が残る。また治療に際しては、高額な薬剤による経済的負担が患者側に生じる。これらについて十分な話し合いをもうけた上で、投薬を検討することが望ましい。

8. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO ガイドラインでは、オラパリブ、ニラパリブおよびオラパリブ+ベバシズマブ併用療法については、利益が害を上回り、エビデンスの質が高く治療を強く推奨としている。一方、veliparib については、利益と害の割合が不明、エビデンスの質は中等度、治療を強く推奨としている[5]。NCCN ガイドラインは、プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した *BRCA* 遺伝子病的バリエーションを有する卵巢癌患者に対するオラパリブ、ニラパリブ、オラパリブ+ベバシズマブ併用療法による維持療法をカテゴリー 1 で推奨しているが、veliparib については記載なし[6]。

9. 今後のモニタリング

治療期間や投与量の妥当性や長期の安全性については、今後さらに検討が必要である。また、バリエーションの多様性と薬効との関連について今後の評価を継続することが勧められる。

10. 外部評価結果の反映

11. 採用論文

1. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2495-2505.
2. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2416-2428.
3. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2391-2402.
4. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2403-2415.
5. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020; 38: 3468-3493.
6. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2021; Version 1.2021 — February 26.

1 卵巣癌 CQ5

2 *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者の卵巣癌発症リスク低減のため 3 に低用量経口避妊薬あるいは低用量エストロゲン・プロゲスチン配合 4 薬の内服は推奨されるか？

5 ◎推奨

7 *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対し、卵巣癌発症リスク低減目的で低用量経口避妊薬あるいは低
8 用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬の内服を条件付きで推奨する。

9 【エビデンスの確実性：中、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：92%（11/12）】

10 ◎推奨文

12 メタアナリシスの結果から、*BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対する低用量経口避妊薬あるいは低
13 用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬の服用は、卵巣癌発症リスクを低減させる可能性が高い。一方
14 で、卵巣癌発症予防を目的とした場合の服薬用量や服薬期間に関する基準がない点、長期内服による乳
15 癌発症リスクの上昇に関しては不確実性が残る。本介入は、卵巣癌発症予防を目的とした RRSO の効果
16 を上回るものではないことを考慮し、十分な話し合いの上で決定していくのが望ましい。

17 解説文

18 1. CQ の背景

20 一般集団では低用量経口避妊薬（OC）は卵巣癌の発症リスクを低下させる。*BRCA* 遺伝子病的バリエ
21 アント保持者の卵巣癌予防には、2020 年に一部保険収載されたリスク低減卵管卵巣摘出術（risk
22 reducing salpingo-oophorectomy, RRSO）が推奨されるが、2021 年現在、癌未発症者に対しては保険適
23 応外である。また NCCN などのガイドラインで推奨される RRSO 施行時期は 35～40 歳であり、本邦
24 では該当年齢で RRSO を施行する *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者は少ない。一方で、卵巣癌の早
25 期発見に対して、経膈超音波断層法や血清 CA125 を用いたスクリーニングの有用性は認められていな
26 い。そこで本 CQ では、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者に対する卵巣癌発症リスク低減のため、
27 OC あるいは低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）が化学予防（薬物療法）として推奨さ
28 れるかどうかを検討する。これら薬剤の多くはエストロゲンとプロゲステロゲンの合剤であり、エチニ
29 ルエストラジオールが 50 μ g 未満のものを低用量という。なお避妊を目的として用いる薬剤を OC と
30 いい、月経困難症や子宮内膜症など疾患の治療を目的として用いる薬剤を LEP と区別している。

31 2. アウトカムの設定

33 本 CQ では、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者における、OC あるいは LEP 服用者と非服用者
34 の 2 群間で、「卵巣癌発症リスクの低減効果」「乳癌発症リスク」「費用対効果」「患者の意向」「患者の満
35 足度を評価した。

3. 採用論文

「卵巢癌発症リスクの低減効果」に関して、定性的なシステマティックレビューを行い、メタ解析報告 3 編、コホート研究 1 編、症例対象研究 1 編を選択した。「乳癌発症リスク」については、メタ解析報告 1 編、コホート研究 2 編、症例対象研究 3 編を選択した。「費用対効果」、「当事者の意向」に関する該当論文はなかった。

4. アウトカム毎のシステマティックビューの結果(エビデンスの要約)

① 卵巢癌発症リスクの低減効果

2010 年に報告された卵巢癌を発症した 1503 例と発症していない 6315 例の *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者を対象としたメタ解析では、*BRCA1* 病的バリエーション保持者 (要約相対リスク: $SRR=0.51$, $95\%CI=0.40-0.65$) および *BRCA2* 病的バリエーション保持者 ($SRR=0.52$, $95\%CI=0.31-0.87$) のいずれも OC 服用により卵巢癌発症リスクが約 50% へ有意に減少した(1)。また 2011 年および 2013 年に報告されたメタ解析では、それぞれ *BRCA1* 病的バリエーション保持者 ($OR=0.56$, $95\%CI=0.479-0.69$), ($OR=0.55$, $95\%CI=0.47-0.66$) および *BRCA2* 病的バリエーション保持者 ($OR=0.49$, $95\%CI=0.32-0.77$), ($OR=0.65$, $95\%CI=0.34-1.24$) と、いずれにおいても OC 服用により卵巢癌発症リスクが減少した (2,3)。上記メタ解析以降に報告された各 1 報のコホート研究(4)と症例対照研究 (5) から OC 服用により卵巢癌発症リスクが低下することが報告されている。以上より、OC 服用による卵巢癌発症リスク低減効果に関するエビデンスの確実性は中となる。一方、*BRCA2* 遺伝子病的バリエーション保持者のみを対象とした解析では、1 編のメタ解析報告において同効果に対するエビデンスの確実性は弱と報告されている。本 CQ の対象が、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者であることから、エビデンスの確実性は中となることが想定される。

② 乳癌発症リスク

乳癌発症リスクについては、2013 年に報告されたメタ解析において、*BRCA1* 病的バリエーション保持者 ($OR=1.19$, $95\%CI=0.92-1.55$) および *BRCA2* 病的バリエーション保持者 ($OR=1.36$, $95\%CI=0.89-2.10$) のいずれにおいても OC 服用によりリスクは上がらないと報告されている (3)。一方、上記メタ解析に使用されたコホート研究と症例対照研究の中には、OC 長期服用により乳癌発症リスクが上昇すると報告されているものもある (6,7)。乳癌を発症した 981 例と発症していない 981 例の *BRCA1* 病的バリエーション保持者を対象とした症例対照研究では、5 年以上の OC 長期投与による乳癌発症リスクの有意な上昇 ($OR=1.33$, $95\%CI=1.11-1.60$) が報告されている (8)。また 50 歳以下の *BRCA2* 病的バリエーション保持者を対象とした症例対照研究においても、同様に 5 年以上の OC 内服により乳癌発症リスクが上昇 ($OR=2.06$; $95\%CI=1.08-3.94$) することが報告されている (9)。以上よりエビデンスの確実性は弱とした。

③ 費用対効果

該当論文はなかった。

④ 患者当の意向

該当論文はなかった。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

メタ解析 3 編では、*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者、*BRCA1* 遺伝子病的バリエーション保持者、*BRCA2* 遺伝子病的バリエーション保持者の 3 群に分けて OC 服用による卵巣癌発症リスク低減効果を検証している。これらの結果より、総じて *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者を対象とした場合、OC 服用による卵巣癌発症リスクの低減効果 (OR=0.5-0.6) が報告されている。またメタ解析以降に報告された各 1 編のコホート研究と症例対照研究からも OC 服用による卵巣癌発症リスク低減効果が示されており、再現性の高い結果と考えられる。一方、OC 服用による乳癌発症リスクについては、メタ解析 1 編から、*BRCA1/2* 病的バリエーション保持者を対象とした場合、有意に乳癌発症リスクは上がらないと報告されている。しかしコホート研究や症例対照研究の中には、5 年以上の長期投与による乳癌発症リスクの有意な上昇が報告されている。また一般集団 (OR=1.08) に比べるとそのリスクが高い (OR=1.21) ことも示されており、エビデンスの確実性は弱と考えられる。

内服した OC 製剤の違い、内服期間の違い、人種の違いなどが上記報告に関するバイアスリスクと考えられる。OC 製剤の違いに関しては、製剤を特定しないメタ解析において、卵巣癌発症に関するリスク低減効果が、また同様に乳癌発症リスクが上昇しないことが報告されており、バイアスリスクは深刻ではないと考えられる。内服期間については、長期投与により、高い卵巣癌発症リスク低減効果を認めることが複数報告されているが、介入群と対照群で内服期間が大きく異なる場合にはバイアスリスクとなりうる。一方、引用した文献はすべて海外において検証されたものであり、いずれのリスク評価も人種の違いが影響する可能性は否定できない。国内での本 CQ に関するエビデンスを蓄積する必要があると考えられる。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論・投票は、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の合計 12 名でおこなった。

① アウトカムの解釈について

この問題は優先事項であるかの問いについて、投票結果では「はい」が 9 名、「おそらく、はい」が 3 名であった。特に RRSO を希望しない当事者に対する選択肢として重要な優先事項である。また予期される望ましい効果はどの程度のものかの問いについては、「中」が 11 名、「大きい」が 1 名であった。望ましい効果としての生存期間に関する効果の検討は今後の課題と考えられた。一方、予期される望ましくない効果はどの程度のものかの問いに対する投票結果では、乳癌発症リスクの上昇については、大規模なメタ解析において否定されていることから「小さい」が 12 名であった。また OC は日常臨床において広く使用される薬剤であり、予期される望ましくない効果は小さいと考えられた。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

観察研究の結果であるが、大規模なメタ解析により一貫した卵巣癌発症リスクに対する低減効果が示されていることより、アウトカム全体のエビデンスの確実性については10人が「中等度」、2人が「弱」と判断した。

③ 患者の価値観や意向はどうか

投票結果では、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」が9名、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」が2名、「重要な不確実性またはばらつきがあり」が1名であった。これまでの検討では、OC服用と経過観察を比較するものが中心であり、RRSOとの比較が行われていないことは、重要な不確実性の要因となる。またどの製剤をどのくらいの期間使用すれば、リスク低減効果が期待できるかの明確な基準がないことは、重要な不確実性の可能性となる。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

投票結果では、「おそらく介入が優位」が12名であった。しかしながら、OC服用による卵巣癌と乳癌の発症リスクを同時に検討することは各癌種の発症年齢分布に大きな違いがあることから困難であることに留意する必要がある。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する論文は抽出されなかった。この問題に関する容認性については、「おそらく、はい」が10名、「はい」が2名の投票結果であった。実臨床上、広く使用されている薬剤である一方、製剤と服薬期間に関して明確な基準がないことが容認性に影響を与える可能性がある。この介入に関する実行可能性については、「はい」が6名、「おそらく、はい」が6名であった。現時点では、保険適応外であることが実行可能性の障壁となる可能性があるが、癌未発症のBRCA1/2病的バリエーション保持者にとっての重要なオプションである。

⑥ 推奨のグレーディング

最終投票では、「条件付き推奨」に11名、「強い推奨」に1名が投票した。強い推奨を支持した委員からは、OC服用はRRSOを選択しない場合の重要なオプションであり、医療従事者は情報提供をする必要があるとのいけんがあった。

以上より、本CQに対する推奨草案は以下とした。

推奨：BRCA遺伝子病的バリエーション保持者に対し、卵巣癌発症リスク低減目的で低用量経口避妊薬あるいは低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬の内服を条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、エビデンスの確実性：中、合意率：92%（11/12）】

7. 関連する診療ガイドラインの記載

NCCNガイドライン Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2. 2021では、以下のように記載されている（10）。OC服用と乳癌発症リスクに関して、各種バイアス

(症例対照研究で使用された研究デザインの違い)により研究間での比較が困難となっている。例えば、研究の対照集団を規定する基準 (*BRCA1/2* バリエーション非保持者ないしは癌未発症の *BRCA1/2* バリエーション保持者)、乳癌や卵巣癌の家族歴の判断基準、母集団の基準 (国籍、地域、民族、年齢)、発症年齢、使用した OC の種類と期間などがそのバイアスの要因となっている。以上より OC 服用と乳癌発症リスクに関する評価は、大規模前向き臨床試験により検討される必要がある。

8. 今後のモニタリング

本 CQ に関して、OC 製剤の種類・OC 服用期間・人種 (日本人を対象)・乳癌発症を含めた OC 服用による副作用等について、各 *BRCA* 遺伝子に分けたモニタリングが必要と考えられる。

9. 外部評価結果の反映

10. 採用論文

- 1) Iodic S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in *BRCA1/2* carriers: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010; 46(12): 2275-84. [PMID: 20537530]
- 2) Cibula D, Zikan M, Dusek L, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancer in *BRCA* mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011; 11(8): 424-8. [PMID: 21916573]
- 3) Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierish JM, et al. Oral contraceptive and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (33): 4188-98. [PMID: 24145348]
- 4) Perri T, Lifshitz D, Sadatzki S, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *Fertility and sterility*. 2015; 103(5): 1305-12. [PMID: 25792249]
- 5) Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer*. 2015; 137(5): 1136-46. [PMID: 25482078]
- 6) Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international *BRCA1/2* carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3831-6. [PMID: 17635951]
- 7) Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, et al. Cancer risk in Jewish *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 129(2):557-63. [PMID: 21499684]
- 8) Narod SA, Dubé MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Natl Cancer Inst*. 2002; 94(23): 1773-9. [PMID: 12464649]
- 9) Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(10): 1863-70. [PMID: 17021353]
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2. 2021.

卵巣癌 CQ6

乳癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対してホルモン補充療法(HRT)は推奨されるか？

◎推奨

乳癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対して、エストロゲン低下による諸症状を緩和する目的で更年期症状の緩和目的でのホルモン補充療法を条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：弱、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：100%（11/11）】

◎推奨文

乳癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対するホルモン補充療法により、乳癌、卵巣癌、子宮体癌の発症率が上昇するという強いエビデンスはなく、更年期症状や骨粗鬆症などエストロゲン低下による諸症状を緩和するなど目的でホルモン補充療法を行うことは許容できる。しかしながら、長期内服による乳癌発症リスクや *BRCA1* または2での乳癌発症率の違いについては不確かさが残る。またRRSO 実施の有無によっても乳癌発症リスクは異なるため、ホルモン補充療法の実施に際しては、HBOC 診療や女性ヘルスケアに精通した専門医や乳癌サーベイランスの体制の整った施設で実施することが望ましい。

解説文

1. CQ の背景

BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者には RRSO が推奨考慮される。RRSO は外科的閉経を起こしエストロゲン低下による血管運動神経障害症状、心血管疾患、脂質代謝異常、認知機能低下、骨粗鬆症、性機能低下などの諸症状を惹起し QOL を低下させる。外科的閉経女性は自然閉経女性よりも生存期間が短い (Rocca WA et al. Lancet Oncol 7; 821-828, 2006)。そこで RRSO により低下したエストロゲンを補うホルモン補充療法 (HRT) が考慮される。エストロゲン単独療法あるいはエストロゲン+プロゲステリン併用療法が乳癌リスクにどのような影響を及ぼすのかも重要な課題である。RRSO 後に HRT を行っても乳癌発症のリスクは上昇しない (Rebbeck TR et al. J Clin Oncol 23; 7804-7810, 2005)。また、RRSO を行わずサーベイランス行う *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者の女性にも周閉経期の諸症状に HRT が施行される。*BRCA1* 遺伝子病的バリエーション保持者の RRSO 未施行例での HRT 使用は 4.3 年までの観察で乳癌発症を増加させない (Kotsopoulos J et al. Breast Cancer Res Treat 155; 365-373, 2016)。一方、*BRCA2* 遺伝子病的バリエーション保持者の RRSO 未施行例での HRT の安全性に関するデータはない。一般集団でのコホート研究では、エストロゲン単独療法では 13 年間の観察中乳癌の発症リスクを増加させないが、エストロゲン+プロゲステリン併用療法では 5 年未満の使用であれば有意差はないが 5 年を越すと乳癌発症のリスクが増加する (Chlebowski RT et al. JAMA Oncol 1; 296-305)。従って HRT、特にエストロゲン+プロゲステリン療法は 5 年を越えない短期間の使用が望ましい。乳癌既往者に対する HRT は再発、転移、対側乳癌発症が 6.9 倍増加させるため、HRT は禁忌とされている (Holmberg L et

al. Lancet 363; 453-455, 2004) ため、諸症状に対して対症療法が選択されている。*BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者女性に対する HRT のベネフィットとリスクを検討する。

2. アウトカムの設定

本 CQ では乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーション保持者に対して、HRT による「①乳癌発症リスク」、「②全生存期間」、「③副作用」、「④費用対効果」、「⑤当事者の意向」、「⑥当事者の満足度」を評価した。

3. 採用論文

アウトカム「①乳癌発症リスク」については、2018 年のメタアナリシス 1 編 (Marchetti C, et al Crit Rev Oncol Hematol 132; 111-115)、2019 年のシステマティックレビュー 1 編 (Gordhandas S, et al Gynecol Oncol 153; 192-200)、6 編の観察研究を採用した。「②全生存期間」については該当する論文がなかった。「③副作用」は HRT による卵巣癌、子宮体癌の発症とし、前向きコホート研究 1 編、症例対照研究 1 編、観察研究が 1 編あった。「④費用対効果」、「⑤当事者の意向」について該当論文はなく、「⑥当事者の満足度」については、更年期症状の改善、性機能の改善、骨粗鬆症の予防とし、前向きコホートが 1 編と後ろ向き横断研究が 8 編あった。

4. アウトカム毎のシステマティックビューの結果(エビデンスの要約)

① 乳癌発症リスク¹⁻⁸⁾

HRT によって乳癌の発症リスクは上昇するかもしれないが最大の関心事である。1 編のメタアナリシス、1 編のシステマティックレビュー、6 報の観察研究において HRT による乳癌発症のリスクは認められない (OR=0.89、95%CI: 0.758-1.052)。*BRCA1* または *BRCA2* の病的バリエーションの違い、RRSO の有無の統一性はないものの、すべての論文で HRT により乳癌リスクは増えていないことは一致していることからエビデンスの確実性は強とした。

② 全生存期間

該当論文はなかった。

③ 副作用二次発癌

卵巣癌、子宮体癌の発症を望ましくない効果として挙げた。HRT による卵巣癌の発生について前向きコホート研究 1 編 9)のみであるが、HRT により卵巣癌リスクは上昇させないと報告されている (OR=0.93、95%CI: 0.56-1.56)。HRT による子宮体癌の発生について、観察研究 1 編、症例対照研究 1 編の報告では子宮体癌の増加は認められない。*BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持する乳癌未発症者に HRT を長期に使用した場合の卵巣癌発症リスクや子宮体癌発症リスクを調べる研究計画自体が困難である。したがって質の高い研究成果はないものと予想されることからエビデンスの確実性は弱とした。

④ 費用対効果

該当論文はなかった。

⑤ 患者当事者の意向

該当論文はなかった。

⑥ 当事者の満足度

HRT により患者 QOL は改善されるかどうかを検討する。ホットフラッシュなどの更年期症状では横断研究 4 編の研究から更年期症状の改善は認められる。骨粗鬆症予防について横断研究 2 編とも HRT により骨粗鬆症の発症率を低下させている。性機能について前向きコホート研究 1 編、横断研究 1 編の 2 編の研究から RRSO 後の HRT により性機能の不快感は改善することが示された。更年期症状では調査項目で一貫性がなかったが症状の改善効果は一致している。骨粗鬆症の症例対照研究 2 報間で HRT 群の骨密度の変化率が違うことや HRT の内容が不明なことが非直接性、非一貫性で低い評価となっている。性機能の評価には調査の性質上聞き取りのみであり客観性に乏しい。しかしながら HRT により QOL は改善することは一貫していることからエビデンスの確実性は中とした。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約 1-8))

BRCA 病的バリエーション保持者に対する HRT は、BRCA1 または 2 の変異の違い、RRSO の実施の有無、乳癌の既往の有無に関わらず、乳癌発症リスクを上昇させない。ただし、それぞれ単一論文の結果であり、不確実性は残る。HRT の種類（エストロゲン単独、エストロゲン＋プロゲステロン併用）によっても乳癌発症リスクは変化しない。BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者において HRT 施行の有無による卵巣癌、子宮体癌の増加傾向は認めない。BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者は、特に RRSO 後の HRT により更年期症状、骨粗鬆症や性機能低下などが改善する可能性がある

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論は、乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 3 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の 13 名が参加した。投票は日程上参加ができなかった委員 2 名が棄権し、合計 11 名で行った。

① アウトカムの解釈について

HRT によって乳癌の発症リスクは上昇するかもしれないかは重要な関心事である。RRSO を選択するかどうか当事者の意思決定に影響する因子の一つが更年期障害である。RRSO 後の更年期症状が強い人にとっては非常に重要な課題である。この問題は優先事項かどうかについて、Voting では「はい」は 11 票（全員）であった。

望ましい効果について、HRT によって更年期症状の改善、性機能の改善、骨粗鬆症の予防が挙げられる。報告数が多くなく、報告内容にもばらつきがあるが、個々の報告でいずれも更年期症状・性機能・骨代謝は改善があるという報告である。したがって HRT によって QOL の改善の可能性ありという結果であり、Voting では、望ましい効果が「中」が 10 票、「大きい」が 1 票であった。

望ましくない効果について、卵巣癌、子宮体癌の発症、再度乳癌発症について議論した。HRT の期間が長いほど卵巣癌発症のリスクは上昇するという意見や短期間の使用であればイベントの発症リスク

は上昇しないという意見があった。子宮体癌はエストロゲンとプロゲステロンの併用であれば問題はないもののプロゲステロンによる乳癌発症のリスクが議論された。WHI ではエストロゲンとプロゲステロン併用投与が7.6年以上の長期になると乳癌発症リスクが上昇するとの報告がある。ただ、BRCA変異保持者でのデータが少ないこと、日本人のデータないこと、プロゲステロンの量や種類が未解決な点が今後の課題とされた。voting では、望ましくない効果が「中」は2票、「小さい」が7票、「わずか」が1票、「さまざま」が1票だった。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

HRT が BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者に対する乳癌発症のリスクを上昇させないというエビデンスは強となるが、QOL の改善のエビデンスは中、卵巣癌・子宮体癌への影響のエビデンスは弱である。さらに HRT が長期に投与されたエビデンスがないため全体的なエビデンスは中が妥当と考察した。Voting 会議では、主要アウトカムの一貫性はあるが、観察研究が主体であること、薬剤・内服期間が様々であることからエビデンスとしては弱という意見もあった。パラメーターが多く総体のまとめとしては難しい領域であるが方向性としては一貫しているという意見もあった。統計の手法を含めた評価の難しさや、後ろ向きの研究のため治療内容のバイアスもあることから、Voting では、エビデンスの確実さについては中とする意見（5票）、弱とする意見（6票）に分かれた。

③ 価値観はどうか

乳癌発症をアウトカムにした研究では研究デザインが後ろ向きのアンケート調査に基づくものであり、HRT の用法用量についての詳細な記載や検討はなされていない。エストロゲン、プロゲステロンといった分類で検討されている文献もあるものの、患者へのアンケート調査によるものであり信頼性に欠ける。背景を統一している文献もあるものの RRSO の手術歴や HRT 使用の適応理由についての詳細な記載はなく後ろ向きであり多分にバイアスが含まれているものと思われる。Voting 会議では、重要な不確実性またはばらつきの可能性ありとする意見では一般的に HRT の期間が長いほど（5年以上）卵巣癌発症のリスクが上昇するという懸念、重要な不確実性またはばらつきはおそらくなしとする意見では結果の一貫性が薬剤の種類、量のばらつきの懸念を払拭するというものであった。多分にバイアスは存在するため意見はわかれ、Voting では、「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」3票、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」8票であった。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

HRT によっても乳癌発症リスクは上昇しない、HRT 有無による卵巣癌、子宮体癌の増加傾向は認めない、RRSO 後の HRT により更年期症状、骨粗鬆症や性機能低下などが改善する可能性があるというリサーチエビデンス結果から HRT 介入が優位である。HRT 介入が優位としたいところであるが、日本人のデータがないことから、おそらく介入が優位と判断した。Voting では、「おそらく介入が優位」が11票（全員）だった。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果は全員採用研究なしに合意となった。

容認性については、費用負担について議論された。内服薬（プレマリン®）は安価であり問題ない。貼付剤、ジェルはやや費用がかかるが3カ月4,000円ほどで費用負担感は少ないという意見があった。容認性について Voting では「おそらく、はい」が11票（全員）であった。

実行可能性については、HBOC の知識を持つ医師のもとで HRT を行うべきであるとする意見が大半であった。婦人科と乳腺科のある基幹施設でリスク管理をしながら HRT を行うべきとする意見もあった。エビデンス総体から5年未満の短期の HRT の介入は実行可能なことから40歳未満で HRT を行う場合休業しながら自然閉経まで続けるという方法もある。Voting では、「おそらく、はい」8票、「はい」3票だった。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、乳癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対してホルモン補充療法（HRT）は推奨されるか？について討議し推奨草案は以下とした。

乳癌未発症者の *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対し、エストロゲン低下による諸症状を緩和する目的でホルモン補充療法を条件付きで推奨する。

Voting「当該介入の条件付き推奨」11票（全員）

【voting 会議で出た条件案】

条件：エストロゲンやプロゲステロンの長期内服による合併症があることや HRT による *BRCA1/2* 変異でのリスクも違うこと、RRSO 実施/未実施でも乳癌発症のリスクが違うことから乳癌のサーベイランスが実施できる施設や HBOC 診療と女性ヘルスケアに精通した専門医の下で HRT をおこなうことが条件とされた。

【voting 会議で出た意見】

- 乳癌既発症者の *BRCA* 病的バリエーション保持者への HRT も検討すべき。
- RRM を施行された条件下での HRT のエビデンスはあるか。
- RRSO の実施、未実施で CQ を分けてもよいのではないか。
- RRSO の懸念は妊孕性の喪失、更年期症状の発症である。HRT と乳癌発症率についてカウンセリングでわかりやすく説明することが重要である。RRSO を受けた患者が HRT をして QOL の向上ができるような保険の整備を希望する。その上で適切に BRRM、RRSP、MRI での経過観察ができる環境になることが望ましい。
- 乳癌既発症者に関する HRT のデータがなし、本邦では乳癌既発症者に関する HRT は禁忌となっている→CQ タイトルを「乳癌未発症の *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者に対して」の文言を追加した。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年版（日本女性医学学会編）で、「*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性女性に対する HRT は可能か？」という CQ に対して、短期の投与は可能である（推奨レベル 1、エビデ

ンスレベル+++-) と記載されている。

8. 今後のモニタリング

RRSO 実施の有無での違い、BRCA1/2 での違いによるエビデンスのモニタリング。
乳癌既発症の BRCA 病的バリエーション保持者への HRT について今後のデータの蓄積が必要。
RRM を施行された条件下での HRT のエビデンスのモニタリング。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

- 1) Kotsopoulos J. et al. JAMA Oncol. 2018 Aug;4(8):1059-1065. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. PMID: 29710224
 - 2) Marchetti C. et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Dec;132:111-115. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis PMID: 30447915
 - 3) Gordhandas S. et al. Gynecol Oncol. 2019 Apr;153(1):192-200. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. PMID: 30661763
- 自己サーチ
- 4) Kotsopoulos J. et al. Breast Cancer Res Treat. 2016 Jan;155(2):365-73. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers: a case-control study. PMID: 26780555
 - 5) Eisen A. et al. J Natl Cancer Inst. 2008 Oct;100(19):1361-7. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. PMID: 18812548
 - 6) Figueiredo JC. et al. Breast Cancer Res Treat. 2010 Feb;120(1):175-83. Oral contraceptives and postmenopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers: the WECARE Study. PMID: 19597986
 - 7) Gabriel CA. et al. Fam Cancer. 2009;8(1):23-8. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. PMID: 18758995
 - 8) Rebbeck TR. et al. J Clin Oncol. 2005 Nov;23(31):7804-10. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. PMID: 16219936
 - 9) Kotsopoulos J. et al. Gynecol Oncol. 2006 Jan; 100(1): 83-8. 9 Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers
- 他 12 編の文献

- 1 参考資料
- 2 文献検索式 (W e b 掲載)
- 3 エビデンス総体評価シート (W e b 掲載)
- 4 S R レポート (W e b 掲載)
- 5 Evidene to deision フレームワーク (W e b 掲載)
- 6
- 7

1 卵巣癌 FQ1

2 リスク低減卵管卵巣摘出後の原発性腹膜癌のサーベイランスの方法 3 は何が推奨されるか？

5 ◎ステートメント

6 リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）後の原発性腹膜癌のサーベイランスの方法について、現時点で
7 推奨を示せるほどのデータはない。しかしながら、複数の RRSO 施行後の原発性腹膜癌例の報告から
8 は、特に RRSO 時に STIC を認めた場合は、原発性腹膜癌発生のリスクが上昇する可能性があることに
9 留意する必要がある。

11 ◎背景

12 *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者において、RRSO は卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌の発生リスクを
13 低下させる最も有効な予防法であるが、RRSO 施行後も、原発性腹膜癌発生のリスクがあるとされてい
14 る^{1,2}。ここでは RRSO を施行した後の原発性腹膜癌に対するサーベイランスに関して検討を行った。

16 ◎解説

17 RRSO 後の原発性腹膜癌のサーベイランスの方法について、下記キーワードを用いて文献検索を行っ
18 たところ、PubMed では RRSO と peritoneal cancer との組み合わせにより 32 件、医中誌では RRSO、
19 腹膜癌、サーベイランスの組み合わせにより 162 件の文献が検索されたが、サーベイランスの方法に関
20 して直接的に検討した文献は認められなかった。そこで、RRSO 後に原発性腹膜癌を発症した症例に関
21 する複数の後方視的研究について検討した。

22 ① リスク低減卵管卵巣摘出術後の原発性腹膜癌のサーベイランスの方法

23 該当文献なし。

25 ② RRSO 後の原発性腹膜癌の発生リスク

26 1-4.9%程度と報告されている¹⁻⁵。

28 ③ RRSO 後の原発性腹膜癌を発症した患者の特徴

29 *BRCA1* 遺伝子の病的バリエーションが多い、RRSO 施行時の年齢が高い、RRSO 検体における STIC の
30 併存が多いという報告がある⁶。特に RRSO 検体における STIC の併存については複数の報告があり
31 ^{5,7}、RRSO 検体に STIC を認めた 78 例を集積したシステマティックレビューによる検討においては、3
32 例(4.5%)で原発性腹膜癌を認めている⁸。

34 ④ RRSO 後の原発性腹膜癌を発症した時期

35 RRSO 後に原発性腹膜癌を発症した 36 例の検討では、RRSO 施行から原発性腹膜癌発症までの期間
36 (中央値)は 54.5 ヶ月であった⁶。その他、少数例の報告であるが、RRSO 施行 300 例のうち、3 例

に原発性腹膜癌が発生し、RRSO 施行から原発性腹膜癌発生までは 53, 75, 92 ヶ月後であったという報告⁹や、RRSO 検体に STIC を認めた 78 例のうち、3 例(4.5%)に原発性腹膜癌が発生し、RRSO 施行から原発性腹膜癌発生までは 43, 48, 72 ヶ月であったという報告があった⁸。原発性腹膜癌診断の契機は、症状の出現（直腸圧迫感、腹部圧迫感、腫瘤感、疼痛）や CA125 の上昇などが報告されている⁷。

これらの報告を総合すると、現時点では原発性腹膜癌に対するサーベイランスについて、推奨するほどのエビデンスはない。ただ RRSO 検体で STIC を認めた症例においては、原発性腹膜癌発症の可能性に留意する必要がある、CA125 の測定を考慮しても良いと考える。また RRSO 後 5 年以内の発生が多いものの、5 年以上経過してからの発症例があることにも留意が必要である。

◎キーワード

BRCA / RRSO / peritoneal cancer / surveillance / cost / patient preference / CA125 / imaging / ultrasound / CT / PET-CT

◎参考文献

1. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 346:1609-15, 2002
2. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 101:80-7, 2009
3. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 32:1547-53, 2014
4. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al: Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. Jama 296:185-92, 2006
5. Cortesi L, De Matteis E, Toss A, et al: Evaluation of Transvaginal Ultrasound plus CA-125 Measurement and Prophylactic Salpingo-Oophorectomy in Women at Different Risk Levels of Ovarian Cancer: The Modena Study Group Cohort Study. Oncology 93:377-386, 2017
6. Harmsen MG, Piek MJ, Bulten J, et al: Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. Cancer 124:952-959, 2018
7. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, et al: Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. Gynecol Oncol 143:231-235, 2016
8. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al: Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. Gynecol Oncol 139:568-72, 2015
9. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al: Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). J Ovarian Res 12:50, 2019

1 卵巣癌 FQ2

2 **BRCA 遺伝子病的バリエーションを有し妊孕性温存を希望する卵巣癌患者に、卵巣温存の術式や化学療法の省略は推奨されるか？**

5 ◎ステートメント

6 **BRCA 遺伝子病的バリエーションを有する卵巣癌患者に対する妊孕性温存治療が推奨されるかどうかに関**
7 **するエビデンスはないのが現状である。**

9 ◎背景

10 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドラインでは、妊孕性温存を希望する患者に、IA 期かつ組織学的
11 異型度が低い非明細胞癌の場合は、妊孕性温存治療を推奨している。BRCA 遺伝子病的バリエーションを有
12 する卵巣癌患者に妊孕性温存治療が推奨されるか検討する。

14 ◎解説

15 卵巣癌の妊孕性温存治療に関する 34 報告、のべ 1,092 人を解析したシステマティックレビューによ
16 ると、再発率は IA 期では Grade 1 が 7%、Grade 2 が 11%、Grade 3 が 29%、IC 期では Grade 1 が
17 11%、Grade 2 が 11%、Grade 3 が 23%であった¹⁾。また別の報告では、IC 期の明細胞癌とすべての I
18 期 Grade 3 症例は特に予後不良であることが示された²⁾。これらの報告が根拠となり、卵巣がん・卵管
19 癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年度版では、妊孕性温存における基本術式が適応される病理組織学
20 的な条件として、「IA 期（腫瘍が一侧の卵巣に局限）かつ組織学的異型度が低い（Grade 1/2）非明細胞
21 癌の場合は、妊孕性温存治療を推奨する。」「IC1 期（腫瘍が一侧の卵巣に局限し、手術操作による被膜
22 破綻）かつ Grade 1/2 の非明細胞癌の場合、あるいは IA 期の明細胞癌の場合は、妊孕性温存治療を提
23 案する。」としている³⁾。妊孕性温存治療が適応されるためには、上記の病理組織学的条件を満たすこと
24 に加えて、患者本人が妊娠可能な年齢で妊孕性温存を強く希望している、患者と家族が卵巣癌・妊孕性
25 温存治療・再発の可能性について十分理解している、治療後に長期にわたる厳重な経過観察に同意して
26 いる、などの臨床的条件も満たす必要がある。

27 また、ガイドラインでは妊孕性温存治療の手術方法について、「妊孕性温存における基本的な術式と
28 して、患側付属器摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診に加えて腹腔内精査を実施することを推奨する。」、
29 「進行期決定開腹手術として、症例に応じて進行期決定のために対側卵巣の生検、骨盤・傍大動脈リン
30 パ節生検（郭清）、腹腔内各所の生検を実施することを提案する。」としている³⁾。卵巣予備能低下およ
31 び術後癒着による不妊症を避けることを考慮し、肉眼的に正常な対側卵巣生検の省略は許容される。ま
32 た、リンパ節郭清は転移の確率が低いと判断された場合には、生検にとどめることは許容される。一方、
33 漿液性癌と明細胞癌ではリンパ節転移がそれぞれ 30%前後⁴⁻⁶⁾と数%から 30%近く⁴⁻⁷⁾と報告されてお
34 り、この 2 つの組織型ではリンパ節郭清の省略は奨められない。腹腔内各所の生検、リンパ節生検（郭
35 清）検体が術中迅速病理診断あるいは最終病理診断で播種や転移と診断された場合、妊孕性温存手術の
36 適応外となる。

ガイドラインでは妊孕性温存治療の初回化学療法について、「術後の初回化学療法は、標準術式を行った場合と同様に対応することを推奨する。」としており³⁾、手術によって確定したIC期とIA・IB期の高異型度の非明細胞癌または明細胞癌に対して、術後の化学療法を行うことを推奨している。現在の標準療法であるパクリタキセルとカルボプラチン併用療法は、高度な卵巣毒性による妊孕性の低下は報告されていない。

我が国の卵巣がんにおけるBRCA遺伝子病的バリエーション保有率に関する大規模調査（Japan CHARLOTTE study）では、I期の236例中3.4%でBRCA遺伝子病的バリエーションを認め、高異型度漿液性癌、類内膜癌、明細胞癌がそれぞれ2.1%、0.8%、0.4%であった⁸⁾。これらの症例は妊孕性温存治療を推奨または考慮する病理組織学的条件を満たしている。Japan CHARLOTTE studyでは研究対象の平均年齢が56.9歳で、41歳未満は全体の6.4%であったため、これらの症例の中に妊孕性温存治療が適応される臨床的条件も満たす症例が含まれていた可能性は低い。このようにBRCA遺伝子病的バリエーションを有する卵巣癌患者で、ガイドラインで示されている妊孕性温存治療が適応される条件を満たす症例は稀であると考えられる。これまでにBRCA遺伝子病的バリエーションを有する卵巣癌患者に対する妊孕性温存治療に関するエビデンスは示されておらず、これらの患者に対してガイドラインで示されている妊孕性温存治療の適応条件、手術方法、初回化学療法が適応されるかは不明である。

一方、BRCA遺伝子病的バリエーションが妊孕性や卵巣予備能に与える影響は議論的となっており、特にBRCA1遺伝子病的バリエーションは卵巣予備能低下、不妊、早発閉経と関連がある可能性が示唆されている⁹⁾。また、NCCNガイドラインでは、卵巣癌未発症のBRCA1/2遺伝子病的バリエーションを有する患者においては、卵巣癌に対する早期発見のための有効なスクリーニング法が現在までに確立されていないことから、出産が終了した35～40歳でのリスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）を推奨している¹⁰⁾。さらに体外受精によって得られた胚の遺伝子や染色体を解析して診断する着床前診断は、遺伝性疾患の遺伝を回避する生殖オプションのひとつであるが、BRCA遺伝子病的バリエーションに対する着床前診断は現時点では認められていない¹¹⁾。BRCA遺伝子病的バリエーションを有する卵巣癌患者に対して妊孕性温存治療を検討する場合、これらについても十分に説明する必要がある。

◎キーワード

BRCA 卵巣癌 妊孕性温存治療

◎参考文献

- 1) Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, Morice P. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. Ann Oncol 2016 ; 27 : 1994-2004
- 2) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 1727-32
- 3) 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020年版 日本婦人科腫瘍学会編 CQ6
- 4) Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P et al. Lymph node involvement in epithelial

ovarian cancer : analysis 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. J Am Coll Surg 2003 ; 197 : 198-205

5) Baiocchi G, Raspagliesi F, Grosso G, Fontanelli R, Cobellis L, de E, et al. Early ovarian cancer : Is there a role for systemic pelvic and para-aortic lymphadenectomy? Int J Gynecol Cancer 2002 ; 8 : 103-108

6) Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2000 ; 79 : 305-308

7) Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004 ; 94 : 161-166

8) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, Jinushi M, Kigawa J, Takeshima N, Tsuda H, Watanabe Y, Yoshihara K, Sugiyama T. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer : CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer 2019 ; 29 : 1043-1049

9) Jessica L Chan, Erica T Wang. Oncofertility for women with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol. 2017 ; 144 : 631-636

10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.202

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf

11) 日本産科婦人科学会. 着床前診断に関する見解.

http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=31

卵巣癌 FQ3

BRCA 病的バリエーション保持者に対しリスク低減卵管摘出術 Risk reducing salpingectomy(RRS)は推奨されるか？

◎ステートメント

卵巣癌発症リスクの低減を目的とした卵管摘出術は、現時点では推奨されない。

◎背景・目的

Risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) を行うことで、卵巣癌の発症リスクが低減することが知られているが、閉経前の卵巣を摘出することで生じる外科的閉経状態による更年期障害など、40 歳以下の *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子変異を有する女性にとって選択しにくい現状がある。*BRCA* 関連の卵巣癌の 65% を占める高異型度漿液性癌 (high-grade serous carcinoma : HGSC) はおもに卵管上皮より発生することから(1)、リスク低減手術の一つの選択肢としてリスク低減卵管摘出術 (risk reducing salpingectomy : RRS) が検討され始めている。

◎解説

遺伝性乳癌卵巣癌の対象となる *BRCA1* または *BRCA2* に病的バリエーションを有する女性に RRSO を行うことで卵巣癌発症リスクを低減する (HR= 0.21; 95% CI = 0.12 to 0.39) ことが明らかとなっている(2)。RRSO を行う時期として、NCCN ガイドラインには *BRCA1* または *BRCA2* に病的バリエーションを有する女性に対して、35-40 歳での RRSO を推奨し、家系内にさらに若年の卵巣癌発症者がいる場合は、その年齢を施行時期として考慮すべきとの記載がある。一方で、その年代で両側の卵巣を摘出した場合、外科的に早期閉経状態となるデメリットがある。短期的にはホットフラッシュなどの血管運動神経障害様症状や睡眠障害、性機能障害や膣の乾燥感など、長期的には骨粗鬆症、心血管疾患、認知機能障害、不安、抑うつ症状などのリスクの増加が懸念されるため、40 歳以下の *BRCA1* または *BRCA2* に病的バリエーションを有する女性にとって、RRSO は選択しにくい現状がある。

BRCA1 または *BRCA2* に病的バリエーションを有する女性の RRSO 検体の卵管上皮から STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) が報告されて以来、近年では HGSC の発生母地は卵管上皮とする報告が多くなされている(3)(4)。そこで卵巣機能がある間は卵管摘出術 (RRS) のみを実施し、その後 50 歳頃に卵巣摘出術 (oophorectomy) を行うこと (Risk reducing oophorectomy : RRO) でリスク低減を図る方法 (prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy : PSDO) が検討されている。

PSDO は、卵管を摘出することでそこから発生する HGSC を未然に防ぎ、卵巣を温存することで、その間は卵巣ホルモンの恩恵を享受しようとする戦略である。すなわち、卵巣を温存することで早期の閉経状態は避けられるが、卵管上皮からの卵巣癌の発症リスクは残り(5)、現時点では新規乳癌の発症リスクや、ホルモンレセプター陽性の乳癌既往患者の再発リスクを考慮する必要がある。RRS 後、閉経時期である 50 歳ころに RRO を実施することで PSDO となるのだが、それぞれを実施する患者の状況やタイミングにより卵巣癌の発症リスクが異なることが想定され(1)、検討の余地が残されている。

40 歳で RRS を行い 50 歳で卵巣摘出術を行った場合 (PSDO) の平均余命と質調整生存率年 (quality-adjusted life year) の比較検討を行なった結果では、閉経前女性に対して、RRSO で最も良い卵巣癌、乳癌のリスク低減を提供できるが、質調整生存率年を考慮すると PSDO で費用効率がよいので、RRSO を躊躇する *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子変異保持者に PSDO はよい選択肢である、との報告もある (6)。さらに、これまで報告されている卵巣癌の累積リスクと RRSO、RRS をレビューし、cox proportional hazard models にていくつかの状況を想定して RRSO と PSDO の累積卵巣癌リスクを推定した結果からは、その差は少ないと結論されており (1)、現在 *BRCA1* または *BRCA2* の病的バリエーションを有する女性に対し早期の卵管摘出術後に卵巣摘出術を行う (PSDO) 多施設の前方視的な非ランダム化試験を実施されている (6)。その他、卵巣癌スクリーニング、RRSO、PSDO の 3 アームを比較する試験や、RRSO を躊躇する *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子変異を有する女性に 全卵管摘出術 (radical fimbriectomy) をすすめる試験などが進行中である (6)。

1. Harmsen MG, Int'Hout J, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Massuger L, Hermens R, et al. Salpingectomy With Delayed Oophorectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers: Estimating Ovarian Cancer Risk. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):1054-63.
2. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-7.
3. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001;195(4):451-6.
4. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(10):1283-9.
5. Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, Ueki A, Yokota M, Tsuruta T, et al. Family history and BRCA1/BRCA2 status among Japanese ovarian cancer patients and occult cancer in a BRCA1 mutant case. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(1):49-56.
6. Kwon JS, McAlpine JN, Hanley GE, Finlayson SJ, Cohen T, Miller DM, et al. Costs and benefits of opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):338-45.
7. ClinicalTrials.gov Prophylactic Salpingectomy With Delayed Oophorectomy, Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy, and Ovarian Cancer Screening Among BRCA Mutation Carriers: A Proof-of-Concept Study <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907789>
8. ClinicalTrials.gov Radical Fimbriectomy for Young BRCA Mutation Carriers at Risk of Pelvic Serous Carcinoma <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01608074>

1 参考にした二次資料

2 ① National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian
3 Cancer ver.1 2016.

4 ② Committee on Gynecologic, Practice. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer
5 prevention. Obstet Gynecol. 2015; 125(1): 279-81.

6

Ⅱ-4. 前立腺癌領域

前立腺癌 CQ1

前立腺癌が未検出である *BRCA* 病的バリエントの男性保持者に対し、前立腺癌の PSA によるサーベイランスは推奨されるか？

◎推奨

未発症 *BRCA* 病的バリエントの男性保持者に対し、PSA によるサーベイランスを行うことを条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：中、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：92% (11/12)】

解説文

1. CQ の背景

BRCA 病的バリエントを有する男性では欧米諸国において、一般集団よりも高頻度に若年で前立腺癌を発症する傾向があり、臨床病理学的にも、治療成績も予後不良であることが報告されてきている(1-3)。そこで、*BRCA* 病的バリエント保持者を対象として前立腺癌を早期に発見できるよう、より低い PSA 値 3.0 ng/ml からの PSA によるサーベイランスの有効性が IMPACT study において検証されている(4, 5)。*BRCA* 病的バリエントの男性保持者において、非保持者と比較して有意に悪性度の高い癌が検出され、早期サーベイランスの有効性が報告されてきており、特に *BRCA2* 病的バリエント保持者においては、PSA の閾値を低くすることの有効性が高いことが報告された(4, 5)。わが国においては、最近前立腺癌患者の 1.2% に生殖細胞系列の *BRCA* 病的バリエントを保持することが報告されたが、家族歴などの患者背景や治療経過を含む臨床像は不詳であり、今後の症例の集積を待たねばならない(6)。したがって、本 CQ では欧米からのエビデンスとガイドラインをもとに考察せざるを得ない。一方、HBOC などの家族歴を問わない、転移性前立腺癌患者を対象とした次世代シーケンサーによる生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子の変異検索の研究において、5.35% の *BRCA2* 病的バリエントが検出されたことが報告された(7)。この報告の意義は、HBOC や前立腺癌の家族歴からは想定しえなかった、転移を有する前立腺癌患者における *BRCA* 遺伝子病的バリエントの割合の高さである。初期診断時に転移を有する前立腺癌患者という家族歴からのアプローチが加わることにより、今後、さらに本邦においての *BRCA* 病的バリエントの保持者の発見にも繋がることも想定され、前立腺がん検診の意義を再考する時期が来ていることが本 CQ の背景にあることも強調しておきたい。

2. アウトカムの設定

本 CQ では *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者と非保持者との 2 群間で、「前立腺がん検出率」「前立腺がん死亡率」「医療コスト」「有害事象」を評価した。

3. 採用論文

文献スクリーニングでは、観察研究 5 編を選択した(1, 5, 8-10)。「前立腺がん検出率」「前立腺がん死亡率」「医療コスト」「有害事象」に関しては定性的なシステマティックレビューを行った。ハンドサー

チにより 7 編の観察研究を追加した。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

① 「前立腺がん検出率」

BRCA 病的バリエーション保持者は、一般集団よりも相対危険度 2–6 倍の高頻度に前立腺癌を発症することが知られてきたが、多くは後方視的な観察研究である(8, 10)。前向きな観察研究として英国とアイルランドから *BRCA1* (n=376) および *BRCA2* (n=447) 病的バリエーション保持者の前立腺がんの発症リスクが検証されている(1)。*BRCA2* 病的バリエーション保持者では 75 歳までに 27 %、85 歳までに 60%が、*BRCA1* 変異保因者では 75 歳まで 21 %、85 歳まで 29%の発がんのリスクを有していた。一般の癌登録データを対象とした *BRCA2* 変異保因者の発症率は一般集団と比べて 4.45 倍 (信頼区間 2.99-6.61)、*BRCA1* 病的バリエーション保因者は 2.35 (信頼区間 1.43-3.88) であった(1)。IMPACT 研究では、*BRCA* の変異の情報が既知のコホートを対象とし、*BRCA* 病的バリエーション保持者における PSA 値 3.0 ng/ml からの PSA 検診のスクリーニングを評価している(4, 5)。毎年 PSA 検査が実施され、PSA が 3ng / ml を超えると生検が開始される。919 人の *BRCA1* 遺伝子病的バリエーション保持者と非保持者 709 人、902 人の *BRCA2* 病的バリエーション保持者と非保持者 497 人がエントリーされた。357 回の生検が施行され、そのうち 112 名が前立腺癌と診断され、前立腺癌検出率の内訳は *BRCA1* 病的バリエーション保持者と非保持者、*BRCA2* 病的バリエーション保持者と非保持者の順に、31, 19, 47, 15 人であった。陽性的中率は *BRCA2* 病的バリエーション保持者で 39% (対照群 28%; p=0.025) と有意に高く、*BRCA1* 病的バリエーション保持者で 32% (対照群 20%; p=0.17) 有意ではないものの高い傾向にあった。また *BRCA2* 遺伝子病的バリエーション保持者では有意に発症年齢が低く (61 歳; 対照は 64 歳; p=0.044), 臨床病理学的悪性度が有意に悪かったと報告されている。IMPACT 研究は継続中であるが、*BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者における PSA 値 3.0 ng/ml からの PSA によるサーベイランスが、欧米諸国のガイドラインにおいて推奨される根拠となっている。システマティックレビューによる観察研究において、対象に関しては、文献はすべて海外からの報告であるため、人種の違いが PSA のカットオフ値や、サーベイランス開始年齢など、前立腺癌の発見率に影響する可能性は否定できない。また *BRCA* 病的バリエーションの男性保持者ではコントロール群より綿密な前立腺癌チェックが施行されている可能性があったり、フォローの期間が限定的であり、観察期間が不十分である可能性は否定できない。コントロール群として *BRCA* のバリエーションの情報が未知の癌登録データを用いたものもあり、コントロールの対照群に偏りが大きい。ただ、未発症 *BRCA* 病的バリエーションの男性保持者においては、若年でかつ PSA が低くて病理学的悪性度が高いがんが発見される傾向はこれまでの報告と同様であった。以上よりエビデンスの強さは「弱」と判断した。

② 「前立腺がん死亡率」

5 編の観察研究において、対象に関しては、文献はすべて海外からの報告であるため、人種の違いが PSA のカットオフ値や、スクリーニング開始年齢など、前立腺癌の発見率に影響する可能性は否定できない。死亡率に言及されている報告でも(1)、*BRCA2* 遺伝子病的バリエーションの男性保持者での死亡症例は 447 例中 4 例で、*BRCA1* では 376 例中 2 例と少なく、フォローの期間が限定的であり、イベントの

発生数と観察期間が不十分である可能性は否定できない(1)。BRCA 病的バリエント保持者に前立腺がんサーベイランスを行うことが死亡率改善につながることを証明する研究デザインではないが、BRCA2 病的バリエントの男性保持者においては癌の死亡率が高い傾向はこれまでと同様だった。

1998 年から 2010 年の間に、PSA 値 4.0 ng/ml をカットオフとした 4187 名の PSA スクリーニングから検出された 1904 名の前立腺がん患者における BRCA2 遺伝子病的バリエントの意義が報告されている。24 名の BRCA2 病的バリエント 保持者(1.4%)が同定され、12 年の前立腺癌特異的生存率は 61.8% であり、非保持者の 94.3% に比して有意に生存率が低かったことが報告されている(11)。以上よりエビデンスの強さは「弱」と判断した。

2030 年まで施行される IMPACT study において、主要評価目的ではないものの、より低い PSA 値 3.0 ng/ml からの PSA スクリーニングの有効性が生存期間に与える影響については引き続きモニタリングして注視しておきたい。

③ 「医療コスト」

文献スクリーニングでは医療コスト評価を生検回数で代用している論文を 1 本認めた。その報告によると BRCA2 病的バリエントは PSA 3.0ng/ml 以上で、より生検受診コンプライアンスが高いと報告されていた (3)。以上よりエビデンスの強さは「非常に弱い」と判断した。

BRCA 病的バリエント保持者と非保持者における前立腺癌検出におけるコストの比較は難しい。MRI の画像診断などを組み合わせた生検が日常で取り込まれている中で、画像診断を含めた医療コストは今後検討されうる課題である。

④ 「有害事象」

有害事象についての検討はなされていなかった。ただし、BRCA 遺伝子病的バリエントのあるなしによって、生検の回数の差や、生検本数の差による、有害事象の出現頻度の違いが予想される蓋然性は認められないと考える。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

システマティックレビューの結果から、BRCA 病的バリエントを保持する男性に対し、PSA 値 3,0ng/ml をカットオフとする PSA によるサーベイランスを行うことで、有意に前立腺がん検出率が向上することが分かった。一方で、積極的な PSA サーベイランスによる死亡率低下については不確実性が残るという結果であった。医療コストに関する論文報告はなかったものの、実臨床においては生検費用や MRI 検査などの医療費負担が患者に発生する。また有害事象に関しては、BRCA 病的バリエントの有無で生検回数や生検本数が増えるという報告はなかった。BRCA 病的バリエント保持者は、男性家系の前立腺癌の発がんに関連すること、また BRCA 病的バリエント陽性の前立腺癌は、がん細胞生物学的特徴として悪性度や進行度が高いことから(1-3, 12)、より若年における PSA 検診の開始と、PSA の閾値を下げ前立腺生検による早期発見、早期診断の重要性が示唆される。

6. パネル会議の結果

本 CQ の議論・投票は、深刻な経済的・アカデミック COI のない乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名の合計 12 名で行った。

① アウトカムの解釈について

PSA サーベイランスで早期発見症例が増える事、BRCA 関連前立腺がんが生物学的悪性度が高いことなどを考えると効果は大きいと考えられ、望ましい効果という点において委員のうち 4 名は「大きい」と判断した。しかし、検診におけるサーベイランスの本来の目的は、対象集団の死亡率減少効果との意見があり、high risk 前立腺がん発見率がサロゲート指標となっていること、死亡率が下がるというエビデンスはないこと、日本人でのエビデンスがないということから、まだ不十分であると判断され、望ましい効果という点において委員のうち 8 名は「中等度」と判断した。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全体のエビデンスについては初回の投票時は 7 人が「強」、5 人が「中」に投票していたが、パネル会議では人種差、日本人でのエビデンスがないこと IMPACT study 自体が、前立腺がん発見率が主要評価項目であり、死亡率低下のエビデンスがないことが議論された。最終投票的には 3 人が「強」、9 人が「中」と判断した。アウトカム全体に対するエビデンスの確実性は「中等度」と判断した。

③ 患者の価値観や意向はどうか

BRCA 遺伝子の検査は、発症前後の遺伝学的検査である。バリエーションが検出されていることは、当事者ばかりでなく家系内に同じバリエーションを持つ人がいる可能性があることを、正しく伝えることが大切である。遺伝医療の専門家（認定遺伝カウンセラー®や臨床遺伝専門医、遺伝看護専門看護師）の支援があるとよい。当事者に正しく理解してもらうことが重要である。家系内他メンバーを含めて、遺伝に関する相談窓口（遺伝子医療部門）があることを伝えて、家系内の遺伝性乳がん卵巣がんの可能性を当事者やその家族は「思わず」知ることになる、というコメントがあった。以上から委員のうち 11 名は「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」と判断した。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

PSA スクリーニングの望ましい効果として「前立腺癌の検出率の上昇」が挙げられた。一方で望ましくない効果としては患者への侵襲（有害事象）、費用負担が挙げられた。BRCA 病的バリエーション保持者の前立腺癌は、非保持者と比べると悪性度が高いことを考慮すると、PSA スクリーニングにより早期発見できることは「望ましい」と考えるとの意見がでた。一方で「死亡率減少効果」については不確実性が残るという意見も出た。最終投票では、「おそらく介入が優位」が 10 名、「介入も比較対象も優位でない」が 1 名、「比較対象がおそらく優位」が 1 名という結果であった。PSA 採血以外のスクリーニング方法の確立についても今後の検証が必要であるという意見が出た。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する論文は抽出されなかった。MRI の画像診断などを組み合わせた生検が日常で取り込まれている中で、画像診断を含めた医療コストは今後検討されうる課題である。前立腺がんの罹患リスクが高い集団に対しての PSA 測定は採血のみで可能であり比較的非侵襲的であり、当事者・医療側及び社会一般にも容認されるという意見があった。

一方で、Impact Study で提唱されている PSA スクリーニングおよび、スクリーニング陽性後の診療体制（画像検査、生検後のフォローアップ体制、遺伝カウンセリング）を整えている医療機関は本邦においては限定的で、すべての施設で実施可能ではないという意見がでた。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、前立腺癌が未検出である *BRCA* 病的バリエーションの男性保持者に対して、前立腺癌の PSA スクリーニングは推奨されるか？について討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：未発症 *BRCA* 病的バリエーションの男性保持者に対し、カットオフ値を 3.0ng/ml とした PSA スクリーニングを行うことを条件付きで推奨する。

【エビデンスの確実性：中、推奨のタイプ：当該介入の条件付き推奨、合意率：92%（11/12）】

1 本の大規模コホート研究より(3)、*BRCA* 病的バリエーション保持者では、40 歳からの PSA スクリーニング（カットオフ値 3.0 ng/ml）を行うことで前立腺癌の診断率が上昇することが示唆されている。一方で、スクリーニングによる死亡率減少効果は明らかではなく、偽陽性の場合は生検による不利益も生じる。PSA スクリーニングを実施する場合は、遺伝カウンセリングを含め、その後の画像診断や、生検、フォローアップ体制が整った施設で実施すべきである。

11/12 名(92%)で推奨草案を支持し、採用が決定した。なお、投票では「強く推奨する」に 1 名の委員が支持した。

「強く推奨する」に至らなかった理由として、生検の不利益、MRI での代替方法の可能性、年齢、スクリーニングのエンドポイントとして死亡率減少効果があきらかでないということが挙げられた。また、本介入を実施する条件として、PSA 上昇時に前立腺生検のプロセスを提供できる体制があること、生命予後改善効果が期待できる年齢範囲であることなどが議論された。

最後に、*BRCA* 病的バリエーションを有する前立腺癌においては、本人だけでなく家族も含めた遺伝カウンセリングが必要であり、これらの体制が整っている施設で本介入は実施されるべきである、という条件が議論された。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

BRCA 病的バリエーションの男性保持者に対する、前立腺癌の PSA によるサーベイランスに関して、ESMO（欧州腫瘍学会）ガイドライン(2020 年版)では 40 歳以上の *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーション保持者に対して一般的に推奨される、として記載されている。（Levels of evidence III ; Prospective cohort studies, Grades of recommendation B; Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended）

NCCN ガイドライン(2021 年版)では 40 歳以上の *BRCA2* 遺伝子病的バリエーション保持者に対して推奨される、として記載されている。(Category 2A ; Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)

EAU (欧州泌尿器科学会) ガイドライン (2020 年版) では 40 歳以上の *BRCA2* 遺伝子病的バリエーション保持者に対して強く推奨されるとして記載されている。(Levels of evidence 2b; Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-, Strength rating; Strong)

8. 今後のモニタリング

2030 年まで施行される IMPACT study において全生存期間に関しては、引き続きモニタリングが必要である。本邦においても *BRCA* を含む HRR バリエーションの前立腺癌の報告がなされてきている(6)。それらの臨床的特徴は明らかではないものの、今後遺伝子パネル検査の機会が増え、二次的所見として生殖細胞系由来の *BRCA* を含む HRR バリエーションの指摘を入り口として、本邦でも *BRCA* を含む HRR バリエーション症例に臨床的に遭遇する機会が増えてくると予想される。発見時にはより臨床病期が進んでおり、治療成績も非変異症例に比較して悪く、予後不良因子となることから、より早期の PSA 検診の重要性が欧米諸国で前向きの検証が進んできている。本邦における前立腺がんの *BRCA* を含む HRR バリエーションの臨床的背景は明らかではないが、薬剤耐性との関連も報告されてきている(FQ2 参照)。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文

1. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol.* 2020;77(1):24-35.
2. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1748-57.
3. Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in *ATM* and *BRCA1/2* Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol.* 2017;71(5):740-7.
4. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 2014;66(3):489-99.
5. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in *BRCA2* Mutation Carriers. *Eur Urol.* 2019;76(6):831-42.
6. Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, Liu X, Kamatani Y, Takahashi A, et al. Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(4):369-76.
7. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene

1 Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.

2 8. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with
3 BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-75.

4 9. Mikropoulos C, Selkirk CGH, Saya S, Bancroft E, Vertosick E, Dadaev T, et al. Prostate-specific antigen
5 velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. *Br J Cancer*.
6 2018;118(2):266-76.

7 10. Roed Nielsen H, Petersen J, Therkildsen C, Skytte AB, Nilbert M. Increased risk of male cancer and
8 identification of a potential prostate cancer cluster region in BRCA2. *Acta Oncol*. 2016;55(1):38-44.

9 11. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, et al. The impact of a BRCA2 mutation
10 on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1238-40.

11 12. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline Mutations in ATM and
12 BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate
13 Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(5):743-9.

前立腺癌 FQ1

どのような前立腺癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査が推奨されるか？

◎ステートメント

前立腺癌患者における *BRCA* 遺伝学的検査は、以下の条件を満たす症例に関して、遺伝子検査の一つとして *BRCA* の遺伝学的検査が推奨される。

- ・血縁者に *BRCA1* または *BRCA2* の病的バリエーション保持者が確認されている。
- ・血縁者の中で 2 名以上に HBOC 関連（乳癌・卵巣癌・膵癌・メラノーマ等）の発癌が確認されている。
- ・遠隔転移またはリンパ節転移を有する転移性前立腺癌

◎背景

BRCA 遺伝子の病的バリエーションは、乳癌・卵巣癌のみならず前立腺癌のリスクとなることも知られている⁽¹⁾。前立腺癌症例における遺伝子検査の有用性を示すエビデンスは乏しいが、プレシジョン・メディシンの概念が広がるにつれて注目を集めている。ここでは、前立腺癌症例に対する *BRCA* 遺伝学的検査の適応について検討した。

◎解説

転移性前立腺癌患者の 12 から 17% に DNA 修復遺伝子等の生殖細胞系列変異を認めており、*BRCA2* の病的バリエーションが最も頻度が高く、*BRCA1* と合わせると約 6% である⁽²⁾。複数の観察研究において、前立腺癌家族歴、グリソンスコア 4+4 または 4+5 以上、導管癌／導管内浸潤癌、T3a 以上の局所進行癌、遠隔転移症例では *BRCA1* あるいは *BRCA2* を始めとする DNA 修復遺伝子の病的変異の頻度が高い傾向にあった⁽³⁻⁸⁾。また、65 歳未満で発症した前立腺癌症例で *BRCA2* の病的バリエーション保持率が高かったとの報告もある⁽⁹⁾。DNA 修復遺伝子の病的バリエーションを有する前立腺癌症例は去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) 進展までの期間が有意に短いという報告もあることから (6.3 vs 13.2 か月、ハザード比 3.73, $p < 0.001$)⁽¹⁰⁾、アンドロゲン除去療法の奏効期間が短い症例は *BRCA* 遺伝学的検査がオプションとして考慮される。上記観察研究において *BRCA* 遺伝子以外に *ATM*, *NBN*, *TP53* の他、*MSH2* を始めとするミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 遺伝子の病的バリエーション保持者もハイリスク群に含まれており、*BRCA* 以外の遺伝子パネルによる検査も考慮されることは付記しておく。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の 2020 年版前立腺癌ガイドライン (Ver.3.2020)⁽¹¹⁾ では T3a 以上、グリソンスコア 4+4 以上、PSA 20ng/mL 超のいずれかを満たす高リスク群、所属リンパ節または遠隔転移症例、*BRCA1* あるいは *BRCA2* 変異、MMR 遺伝子異常の家族歴を有する症例において遺伝学的検査を推奨している。60 歳未満で中リスク以上の前立腺癌と診断された、あるいは前立腺癌でがん死した近親者が複数いるという家族歴を有する場合にも遺伝子検査が推奨されている。

また、Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019 において前立腺癌患者における生殖

細胞系列変異の遺伝学的査について協議されている⁽¹²⁾。薬物療法の耐性の有無に限らない転移性前立腺癌の患者や、60歳未満で中リスク以上の前立腺癌と診断された、あるいは前立腺癌でがん死した、転移性前立腺癌と診断された、第一度近親者が1人もしくは第2度近親者が複数いる、という家族歴を有する場合にも *BRCA* や *MMR* 遺伝学的検査が推奨されている。血縁者に HBOC/リンチ症候群による発癌を2例以上認める例では *BRCA* や *MMR* 遺伝学的検査が考慮されるとしている。グリソンスコア 4+4 以上、前立腺導管癌もしくは導管内浸潤癌の病理学的因子を含む前立腺癌、臨床病期が T3a 以上の局所進行癌では *BRCA* や *MMR* 遺伝学的検査考慮されると記載されている。

なお、近年標準治療終了後に本邦において 2019 年に適応となった腫瘍組織による遺伝子パネル検査において、*BRCA* 変異陽性を指摘され、2 次的所見として生殖細胞系列変異が疑われる症例においては、PARP 阻害剤のためのコンパニオン診断としては必須ではないものの（F Q 2 参照）、患者や遺伝カウンセラーと相談のうえで、遺伝学的検査が推奨される。

◎キーワード

Pubmed で((((("BRCA*" [TW] OR ("germ-line mutation" [MH] OR "germline" [TIAB]) OR "germ-line" [TIAB]))) OR "neoplastic syndromes, hereditary" [MH]) AND ("prostate cancer" [TIAB] OR "prostatic neoplasms" [MH])) AND ("Genetic Testing" [MH] OR ("genetic test" [TIAB] OR "Genetic Testing" [TIAB]) OR "genetic screening" [TIAB])) OR "family history" [TIAB])

のキーワードで日本語・英語文献を検索した。検索期間は 1994 年 1 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までとし、248 件がヒットした。さらにハンドサーチで重要文献を追加した。

◎参考文献

- [1] Mersch J, Jackson MA, Park M et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015; **121**: 269-75.
- [2] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016; **375**: 443-53.
- [3] Wu Y, Yu H, Li S et al. Rare Germline Pathogenic Mutations of DNA Repair Genes Are Most Strongly Associated with Grade Group 5 Prostate Cancer. *European urology oncology*. 2020; **3**: 224-30.
- [4] Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *The Prostate*. 2018; **78**: 401-7.
- [5] Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *The Prostate*. 2019; **79**: 333-9.
- [6] Cui M, Gao XS, Gu X et al. BRCA2 mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from 8,988 patients with prostate cancer. *Oncotarget*. 2017; **8**: 40222-32.
- [7] Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010; **16**: 2115-21.
- [8] Maier C, Herkommer K, Luedeke M, Rinckleb A, Schrader M, Vogel W. Subgroups of familial and

aggressive prostate cancer with considerable frequencies of BRCA2 mutations. *The Prostate*. 2014; **74**: 1444-51.

[9] Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *British journal of cancer*. 2011; **105**: 1230-4.

[10] Wei Y, Wu J, Gu W et al. Prognostic Value of Germline DNA Repair Gene Mutations in De Novo Metastatic and Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The oncologist*. 2020; **25**: e1042-e50.

[11] Schaeffer E, Srinivas S, Armstrong AJ et al. Prostate Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020/11/17 ed, 2020.

[12] Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; **38**: 2798-811.

前立腺癌 FQ2

BRCA 遺伝子病的バリエントを有する前立腺癌に対しどのような治療が推奨されるか？(監視療法、手術、放射線、薬物を含む)

◎ステートメント

BRCA 遺伝子生殖細胞系列病的バリエントを伴う前立腺癌はバリエントを有さない症例に比して、予後不良とされる。早期発見例では監視療法を行うことなく、積極的な治療介入が望まれる。新規内分泌療法後の転移を有する症例に対して、PARP 阻害薬が有効である。

◎背景

一般的に限局性前立腺癌に対する根治療法としての標準治療は、手術療法もしくは放射線療法が選択される。また一定の条件を満たす場合は、超低リスク群と定義され、すぐには治療介入しない監視療法も本邦において近年選択される傾向がある。しかし、BRCA 遺伝子病的バリエントを有する前立腺癌は BRCA 遺伝子病的バリエントを持たない前立腺癌と比較して、監視療法を選択した場合の進行が早いことから、注意が必要である。

転移性前立腺癌に対して、新規内分泌療法・タキサン系抗がん剤・アルファ線放出放射線性医薬品が開発され、予後の改善に貢献してきた(1)。BRCA 1・BRCA2・ATMの病的変異(遺伝的病的バリエントもしくは、腫瘍組織での体細胞変異)を有するアンドロゲン受容体シグナル阻害剤であるエンザルタミドやアピラテロンに抵抗性の前立腺癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験で PARP 阻害剤は有効性を示し、本邦において保険収載された(2)。BRCA病的変異を有する前立腺癌に対する治療選択肢の一つとなる。しかし、一方で新規内分泌療法・タキサン系抗がん剤等の有効性については十分な検討がされていない。今後の大規模なコホートで PARP 阻害剤を含む併用療法など、前向きな検証が待たれる。

◎解説

① 臨床病理学的特徴

BRCA 遺伝子病的バリエントを有する男性は一般的な男性と比べて前立腺癌を発症するリスクが高く、とりわけ BRCA 2遺伝子の変異を有する場合は高リスク前立腺癌を認めることが多い(3)。BRCA1あるいは BRCA2 の遺伝的病的バリエントを有する男性における前向きコホート研究では、BRCA1 病的バリエント保持者 376 例中 16 例に BRCA2 病的バリエント保持者 447 例中 26 例に前立腺癌が発生し、同国内の一般集団における前立腺癌発生頻度のそれぞれ 2.35 倍と 4.45 倍であった。とりわけ BRCA 2 病的バリエント保持者の男性においてグリソンスコア 7 以上は一般集団の 5.07 倍であった(3)。転移性去勢抵抗性前立腺癌 419 例を対象とした前向きコホート研究では BRCA 2病的バリエント保持者は独立した予後不良因子であった(4)。また転移性去勢抵抗性前立腺癌 222 例を対象としたエンザルタミド対アピラテロンの無作為割り付け比較試験では、サブグループ解析として循環腫瘍 DNA (ctDNA) 中の BRCA2あるいは ATMの病的バリエント(この場合、生殖細胞系変異と体細胞変異の両方を含む)

の有無で無増悪生存期間が評価され、*BRCA2* あるいは *ATM* の病的バリエーションは有意な予後不良因子であった(5)。*BRCA* 遺伝子病的バリエーションを有する男性に生じた前立腺癌は通常の前立腺癌とは異なることを認識する必要がある。

② 監視療法

腫瘍マーカー前立腺特異抗原が PSA10ng/ml 以下・臨床病期が前立腺の一部に局限する腫瘍量の小さい T2a 未満・生検の陽性コア数 2 本以下・病理診断での Gleason スコアが 6 以下などの一定の条件を満たす場合は、超低リスク群と定義され、生命予後に影響しない症例群が潜んでいると考えられ、すぐには治療介入しない監視療法も本邦において近年選択される傾向がある。監視療法はまだ研究の途上で経過観察方法が確立されているとはいいがたいが、定期的に PSA 定量やMRI による画像診断、ならびに一定の期間の後の再度の生検により監視し、悪性度が進行した際に治療介入を推奨する方法である。中リスクまでの前立腺癌に対して監視療法を選択した米国のコホートにおいて、生殖細胞系に DNA 修復遺伝子 (*BRCA1/2* 及び *ATM*) の変異を認める前立腺癌は変異を認めない前立腺癌と比較して 1.96 倍と有意なグリソンスコアの上昇を認めた ($p=0.04$) (6)。これらの結果は、早期発見例では監視療法ではなく積極的な治療介入が必要であることを示唆する。

③ PARP 阻害薬

BRCA 遺伝子病的バリエーションを有する転移性前立腺癌に対しては、PARP 阻害剤の有効性が PROfound 試験において報告されている。PROfound 試験は、FoundationOne による腫瘍組織における DNA 修復経路 (DNA damage response:DDR) 関連遺伝子変異が陽性であったエンザルタミドまたはアビラテロン加療後の転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者を対象とし、PARP 阻害剤オラパリブの有効性を検証した試験である。対照群は、エンザルタミド (アビラテロン既治療) またはアビラテロン (エンザルタミド既治療) と比較して、主要評価項目である *BRCA1* または *BRCA2* または *ATM* 病的バリエーション陽性患者における画像診断に基づく無増悪生存期間 (rPFS) が統計学的に有意かつ臨床的に意義ある延長が示された(2)。DDR に関する生殖細胞系変異を認めた前立腺癌 61 例のうち 36 例 (59%) に対側遺伝子の体細胞系病的変異あるいは欠失を認めたという報告(7)から、生殖細胞系での *BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子の病的バリエーションは組織における *BRCA1*・*BRCA2* の機能低下を引き起こし、PARP 阻害剤が効果を示すと考えられている。これらの試験を根拠に本邦でもアンドロゲン受容体シグナル阻害剤加療後の *BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子の病的バリエーション陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌に対し 2020 年 12 月に承認された。今後本邦における実臨床での使用成績の集積が待たれる。

転移性前立腺癌に対するアンドロゲン受容体シグナル阻害剤 (エンザルタミドやアビラテロン、アパルタミド) などは本邦においても標準治療となってきたが、生殖細胞系 DDR 関連遺伝子変異に対するアンドロゲン受容体シグナル阻害剤の有効性に関しては、定まった見解は得られていない。DDR 関連の生殖細胞系変異を認めた前立腺癌 60 例と DDR 関連の生殖細胞系変異を認めなかった 330 例を比較した後ろ向き検討では、アンドロゲン受容体シグナル阻害剤やドセタキセルでは予後に差がなかった(8)。転移性去勢抵抗性前立腺癌 319 例を対象とした検討では、22 例に *BRCA1* あるいは *BRCA2* 等の相同組み換えに関連する遺伝子の生殖細胞系病的変異を認め、これらの症例では内分泌療法開始後の

去勢抵抗性になるまでの期間や、エンザルタミド・アビラテロンの奏功期間は有意に悪化した(9)。一方で Johns Hopkins University からの報告では、1 次新規内分泌薬（エンザルタミド・アビラテロン）使用中 115 例と 2 次新規内分泌薬を開始した 57 例における新規内分泌薬の効果と *BRCA1*・*BRCA2*・*ATM* 変異との関連を評価したところ、*BRCA1*・*BRCA2*・*ATM* 生殖細胞系列変異陽性の 22 症例において無増悪生存期間・全生存期間の延長を認めた(10)。抽出したサンプルの違いや変異解析法の違いがあるが、いずれの試験もサンプルサイズが小さいという欠点がある。今後より大規模なコホートでの前向き検証が待たれる。

④ 現状の標準治療（表 1）

化学療法に関しては、転移性去勢抵抗性前立腺癌に対してドセタキセル・カルボプラチン併用療法を受けた 144 例を対象に *BRCA2* 病的バリエント保持者におけるプラチナ製剤感受性が検討された。*BRCA2* 病的バリエント保持者 8 例において有意に高い PSA 奏効率(75%)を認め、*BRCA2* 陽性症例においてカルボプラチンを用いた化学療法の有用性が期待された (11)。前述の Mateo らの報告では、DDR 関連の生殖細胞系列変異を認めた転移性去勢抵抗性前立腺癌症例におけるドセタキセルの有用性についても検討している。DDR 関連遺伝子の変異陰性症例との間に無増悪生存期間の差はなく、DDR 関連遺伝子における生殖細胞系列変異を有する症例においてもドセタキセルが有効であることが示唆されている。

〈DDR 関連遺伝子病的バリエント保持者を対象とした臨床試験の結果〉

BRCA2の生殖細胞系変異を有する前立腺癌に対する新規内分泌治療の有効性	研究デザイン・コホートの選択方法	対象	コントロール	結果	出典
BRCA2変異を有さない前立腺癌と同等の効果がある	①後ろ向き 特定の施設（※1）でgermlineを確認したmPC 372例+オーストラリアのkConFab コンソーシアムから登録されたBRCA1/2変異を有するmPC 18例	新規内分泌薬（アビラテロン・エンザルタミド）を用いた下記の症例 ①DDR関連遺伝子の変異（※2）を有するmCRPC 42例 ②BRCA2変異を有するmCRPC 25例	新規内分泌薬を用いた下記の症例 ①DDR関連遺伝子の変異を有さないmCRPC 227例 ②BRCA2変異を有さない244例	①、②いずれにおいても新規内分泌薬を使用した際のPFSの中央値は両群とも8.3カ月と差がなかった。	8
効果が劣る	後ろ向き （DDR陽性率の検討に関しては前向き） The Vancouver Prostate Centre と British Columbia Cancer Agency (BCCA)に登録されたmCRPC 319例	新規内分泌薬を用いたDDR関連遺伝子の変異（※3）を有するmCRPC 21例	新規内分泌薬を用いたDDR関連遺伝子の変異を有さないmPCRPC155例	DDR関連遺伝子変異陽性 PFS3.3カ月 DDR関連遺伝子変異陰性 PFS6.2カ月	9
効果が勝る	後ろ向き 単一施設において新規内分泌薬を開始したmCRPC172例	①DDR関連遺伝子の変異（※4）を有するmCRPC22例 ②BRCA1/2・ATMに変異を有するmCRPC9例	①DDR関連遺伝子の変異を有さない150例 ②BRCA1/2・ATMに変異を有さない163例	①DDR関連遺伝子変異陽性：PSA-PFS 10.2カ月 DDR関連遺伝子変異陰性：PSA-PFS 7.6カ月 ②BRCA1/2・ATM変異陽性：PSA-PFS 12.7カ月 BRCA1/2・ATM変異陰性：PSA-PFS 8.4カ月	10

◎キーワード

BRCA2, BRCA1, Prostate cancer, TOPARP-A, TOPARP-B, Castration Resistant prostate Cancer, germline mutation, somatic mutation, parp inhibitor, prostatectomy, radiation therapy, active surveillance

◎参考文献

1. 寛 善. 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版 2016.

- 1 2. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-
2 Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-102.
- 3 3. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male
4 BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020;77(1):24-35.
- 5 4. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A
6 Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients
7 With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):490-503.
- 8 5. Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, et al. Circulating Tumor
9 DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer*
10 *Discov*. 2018;8(4):444-57.
- 11 6. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline Mutations in ATM and
12 BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer.
13 *Eur Urol*. 2019;75(5):743-9.
- 14 7. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene
15 Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.
- 16 8. Mateo J, Cheng HH, Beltran H, Dolling D, Xu W, Pritchard CC, et al. Clinical Outcome of Prostate
17 Cancer Patients with Germline DNA Repair Mutations: Retrospective Analysis from an International
18 Study. *Eur Urol*. 2018;73(5):687-93.
- 19 9. Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, et al. Treatment Outcomes and
20 Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. *Eur Urol*.
21 2017;72(1):34-42.
- 22 10. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Liang C, Wang H, Chen Y, et al. Germline DNA-repair Gene Mutations
23 and Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Receiving First-line
24 Abiraterone and Enzalutamide. *Eur Urol*. 2018;74(2):218-25.
- 25 11. Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, Cronin AM, Csabai I, Ledet E, et al. The association between germline
26 BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate
27 cancer. *Cancer*. 2017;123(18):3532-9.

Ⅱ-5. 膀胱癌領域

膵癌 CQ1

BRCA 遺伝子病的バリエーションを有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対し、オラパリブの維持療法は推奨されるか？

◎推奨

BRCA 病的バリエーションを有する一次治療の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に感受性を示す遠隔転移膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を弱く推奨する。

(エビデンスの確実性「中程度」、推奨の強さ「弱い推奨」、合意率：100% (11/11))

◎推奨文

1 本の RCT の結果から、BRCA 遺伝子病的バリエーションを有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対しオラパリブの維持療法がプラセボ群に比べ PFS を延長させることが分かった。ただし、全生存期間の延長効果は認めていないことを患者と共有した上で投与することが望ましい。また、BRCA 遺伝子病的バリエーションを有する膵癌患者の家系に対しても、継続的な遺伝カウンセリングを実施していくことが望ましい。

解説文

1. CQ の背景

切除不能膵癌は罹患数と死亡数がほぼ同数、5 年相対生存率は 7.7%とがんの発症部位別で最も低く、極めて難治性のがんである。切除不能膵癌に対する標準治療は化学療法であり、全身状態の良い遠隔転移を有する膵癌に対しては、国内外の臨床試験における結果から、国内外のガイドラインにおいて FOLFIRINOX (フルオロウラシル(5-FU)+レボホリナート(1-LV)+イリノテカン+オキサリ プラチン併用療法) 療法または GnP 療法 (ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法) が推奨されているもの、治療毒性は強く、新たな治療オプションが必要とされている。

BRCA 遺伝子病的バリエーションを有するプラチナ感受性膵癌に対し、オラパリブによる維持療法の有用性が大規模第Ⅲ相試験(POLO trial)で示され、海外ではすでに実地臨床に導入されている。BRCA1/2 の生殖細胞系列病的バリエーションを保持する膵癌患者の頻度は 5%程度と推定されるが、これらの患者においては一次治療のプラチナレジメンに感受性を示した場合、PARP 阻害剤による維持療法は選択肢の一つとなり得るため、BRCA 遺伝子病的バリエーションを有するプラチナ感受性膵癌に対しオラパリブの維持療法が推奨されるかを検討する。

2. アウトカムの設定

本 CQ では BRCA 遺伝子病的バリエーションを有するプラチナ感受性膵癌に対し、オラパリブ維持療法群とプラセボ群の 2 群間で、全生存期間 (OS)、無病増悪期間 (PFS)、副作用を評価した。

3. 採用論文

文献スクリーニングでは RCT 1 編を選択した。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果(エビデンスの要約)

① 無増悪生存期間(Progression-free survival : PFS)

上述の POLO trial には日本人は含まれておらず、日本人データは不足していることや、対照が経過観察であり、国内のガイドラインで推奨されている維持療法と異なるため、非直接性は-1としたが、該当する RCT は本 CQ の PICO に合致している二重盲検ランダム化試験でありバイアスリスクや非一貫性はなく、エビデンスの強さは強とした。

② 全生存期間 (Overall survival: OS)

解析時の観察期間が充分ではなく、OS に関して十分な統計解析が行われていない。OS 延長に対するエビデンスの強さは中とした。

③ 有害事象

日本人データは不足していることや、対照が経過観察であり、国内で行われている維持療法と異なるため、非直接性は-1としたが、該当する RCT は本 CQ の PICO に合致している二重盲検ランダム化試験でありバイアスリスクや非一貫性はなく。エビデンスの強さは強とした。

5. システマティックレビューのまとめ(エビデンスの要約)

1 件の RCT から

- ・ PFS
- ・ OS
- ・ 有害事象

の 3 つのアウトカムについて検討した。

POLO 試験は、生殖細胞系の *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションを有する転移を有する膵癌に対し初回治療プラチナ併用化学療法が行われ、膵癌化学療法において白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性があると判断される化学療法開始後 16 週以上病勢進行のない患者に、オラパリブの維持療法 (300mg1 日 2 回内服病勢進行まで) とプラセボを比較した第 III 相試験である。オラパリブ維持療法により、無増悪生存期間中央値が 7.4 ヶ月 vs. 3.8 ヶ月、ハザード比(HR) 0.53 [95%信頼区間(CI) 0.35-0.82, p=0.004]と非常に高い無増悪生存期間の改善効果が認められた。

解析時の観察期間が充分ではなかったが低く、OS に関しては有意差が認められなかった (生存期間中央値 18.9 ヶ月 vs 18.1 ヶ月、HR 0.91(95% CI, 0.56-1.46))。

PARP 阻害剤による有害事象は、グレード 3 以上の有害事象を認めた症例は PARP 阻害剤を投与した群では 40.0%であるのに対し、対照群では 23.0%であった。オラパリブ投与群における主な有害事象は貧血、消化器毒性、疲労であった (CTCAE Grade3 以上の有害事象はそれぞれ 11%、4%、5%)。

6. パネル会議の結果

① アウトカムの解釈について

本 CQ の議論は乳癌領域医師 3 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 3 名、患者・市民 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー® 1 名で行った。投票は経済的 COI のある委員 1 名が棄権し合計 11 名で行った。

本 CQ は 9 名が優先事項と回答したが、1 名は膀胱癌領域においては、この CQ は FQ でもよいのではないかとの意見であった。望ましい効果に関しては、8 名が全生存期間のデータが未成熟であるものの、無増悪生存期間のハザード比から鑑みて大きいと判断され、3 名が OS の改善効果は現時点では認められないことから評価を一つ下げ中程度とした。望ましくない効果については、10 名が小さいとしたが、オラパリブ群で G3 以上の有害事象で 16%、G3 以上の貧血が 8% 多く発生していることより 1 名が中程度と判断した。二次発がんについては膀胱癌においては、予後に影響を与えないことが多く、検討しなかった。

② アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

初回の投票では 10 人が中程度と判断した。プラセボ対照とした無増悪生存期間延長に対しては強いエビデンスがあるものの、生存期間延長効果については十分なデータがないこと、膀胱癌においては PFS が OS のサロゲートとして確立していないことよりアウトカム全体のエビデンスについて最終投票では 10 名が中程度、1 名が弱に投票した。

③ 患者の価値観や意向はどうか

初回の投票では 10 人がばらつきの可能性あり、1 名がおそらくばらつきなしと判断した。患者の価値観に関する論文は抽出されなかったが、オラパリブ治療が高額であること、予後の悪い疾患であるからこそ治療に対する価値観はばらつきがあるという意見があり、最終投票では 11 名がばらつきありに投票した。

④ 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

初回の投票では 10 人がおそらく介入が優位、1 名がわからないと判断した。

採用 RCT では対照群はプラセボ経過観察であるが、日本の術臨床では FOLFIRINOX を継続することが多い。前述のように FOLFIRINOX は治療毒性が強く、FOLFIRINOX 継続による QOL 低下への影響は、オラパリブ治療による介入を上回ると判断できるため、最終投票では 11 人がおそらく介入が優位と判断した。

⑤ コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する論文は抽出されなかったため、11 名が採用研究なしと判断した。

⑥ 推奨のグレーディング

以上より、推奨草案は以下とした。

推奨草案：*BRCA* 遺伝子病的バリエントを有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対し、オラパリブの維持療法を条件付きで推奨する。

11 名（100%）で推奨草案を支持し、採用が決定した。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO ガイドラインでは *BRCA* 遺伝子病的バリエントを有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対しオラパリブの維持療法については、利益が害を上回り、エビデンスの質が高く治療を強く推奨としている。NCCN ガイドラインは、*BRCA* 遺伝子病的バリエントを有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対しオラパリブの維持療法をカテゴリー 1 で推奨している。

8. 今後のモニタリング

全生存期間に関しては、引き続きモニタリングが必要である。また、FOLFIRINOX による維持療法が行われている日本国内で、オラパリブにより維持療法と FOLFIRINOX 継続との治療成績の比較が必要である。

9. 外部評価結果の反映(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 採用論文(本誌掲載)

Talia Golan, M.D., et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer *N Engl J Med*. 2019;381:317-27.DOI: 10.1056/NEJMoa1903387

参考資料

文献検索式 (Web 掲載)

エビデンス総体評価シート (Web 掲載)

SR レポート (Web 掲載)

Evidence to decision フレームワーク (Web 掲載)

膵癌 FQ1

どのような膵癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査が推奨されるか？

◎ステートメント

膵癌患者における *BRCA* 遺伝学的検査は、以下の条件を満たす症例に関して、遺伝子検査の一つとして *BRCA* 遺伝学的検査が推奨される。

- ・血縁者に *BRCA1* または *BRCA2* の病的バリエーション保持者が確認されている。
- ・血縁者の中で 2 名以上に HBOC 関連（乳癌・卵巣癌・前立腺癌・膵癌・メラノーマ等）の発癌が確認されている。
- ・遠隔転移を有する、または術後再発

◎背景

がんの統計⁽¹⁾によると、膵癌の罹患数と死亡数はともに 5 年間で約 20%増加している。2006~2009 年に診断された膵癌の 5 年相対生存率は 7.9%と報告されており、極めて予後不良の疾患である。膵癌に対しては、切除が唯一の根治治療であるが、診断時の切除可能症例は 20~30%程度と極めて少ないのが現状である。*BRCA* 遺伝子の病的バリエーションは、乳癌・卵巣癌のみならず膵癌のリスクとなることが報告されているが、膵癌患者の多くは切除不能であることが多く、膵癌患者に対する *BRCA* 遺伝学的検査の意義としては、①患者本人の治療選択の一助となる、②患者家族に対する HBOC 関連（乳癌・卵巣癌・前立腺癌・膵癌・メラノーマ等）癌スクリーニングが挙げられる。

◎解説

膵癌と *BRCA* との関連性は確立されており、膵癌患者の 4%~7%で *BRCA1* あるいは *BRCA2* の病的バリエーションが検出される。

一方、膵癌は約 10%に家族性の要素を有すると考えられている⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾。膵癌の家族歴がある 175 家族を対象とした後方視的解析では、28%の家族に遺伝子変異が認められた⁽⁵⁾。838 の家系から 5179 人を対象とした前向き登録ベースの研究では、膵がんに罹患した一度近親者が 1 人いるだけで膵がんのリスクが 4.6 倍に上昇するのに対し、膵癌に罹患した第一度近親者が 2 名いると膵癌の罹患リスクが約 6.4 倍に上昇することが明らかになった⁽⁶⁾。膵癌 1,718 人の近親者 9,040 人を解析したところ、早期発症膵がんの家族歴は膵がんのリスクが高いこと（標準化罹患率[SIR]、9.31; 95%CI、3.42-20.28; $P < 0.001$ ）、膵がんの生涯リスクは膵癌に罹患した第一度近親者の発症年齢が下がるにつれて増加することが示された（HR、1.55; 95%CI、1 年あたり 1.19-2.03）⁽⁷⁾。ただし、これらの調査においてこの遺伝的原因が不明であり、*BRCA* 病的バリエーションとの関連についての報告もない。

BRCA 病的バリエーション遺伝子変異のキャリアである乳がんや卵巣がんの患者や、遺伝性の膵癌患者は、白金製剤に対して特に感受性を有している可能性がある。ジョンズ・ホプキンス大学が実施した、転移性膵がんで乳がん、卵巣がん、または膵臓がんの家族歴のある患者を対象とした後方視的研究では、ゲムシタビンとシスプラチンが有効である可能性が報告されている（ゲムシタビン vs ゲムシタビン+シ

スプラチン MST 6.3 vs. 22.9 months; HR, 0.34; 95% CI, 0.15–0.74; $P < 0.01$)。また、*BRCA* 病的バリエーションをもつ転移を有する膵癌患者 6 人中 5 人が、放射線学的に奏効を示したとする報告もある。このように *BRCA* を含む遺伝的リスクを有する患者では、遺伝子変異の結果により治療選択を変更する可能性がある⁽⁸⁾。また、別項で述べるようにするに、*BRCA* 病的バリエーション保持者では、PARP 阻害薬の有効性も報告されている。これらを踏まえ、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の 2020 年版膵癌ガイドライン (Ver.3.2020) では、抗がん剤治療の候補となる局所進行性/転移性疾患の患者には、*BRCA* を含む遺伝子プロファイリングを行うことを推奨されている。

ただ、いずれの報告も *BRCA* 患者に限定したものではない。*BRCA* 病的バリエーションに限定した十分なエビデンスがなく今後の研究が必要である。

◎キーワード

Pubmed で((((("Pancreatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "pancreatic cancer"[Title/Abstract]) AND ("brca*"[Text Word] OR "Mutation"[Text Word]) OR "neoplastic syndromes, hereditary"[MeSH Terms])) OR "pancreatic neoplasms/genetics"[MeSH Terms]) AND "genetic testing"[MeSH Terms]) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language])) AND 1994/1/1:2020/3/31[Date - Publication] のキーワードで文献を検索した。検索された 190 件の文献のうち、SR の対象となる PICO に合致した文献はなく、FQ として記載することになった。

◎参考文献

1. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん登録・統計.
2. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708.
3. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010;44:293-311.
4. Humphris JL, Johns AL, Simpson SH, et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer* 2014.
5. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996;23:251-275.
6. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1417-1422.
7. Catts ZA, Baig MK, Milewski B, et al. Statewide retrospective review of familial pancreatic cancer in Delaware, and frequency of genetic mutations in pancreatic cancer kindreds. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1729-1735.
8. Volkan Okur, et al. *Molecular Case Studies* 3(6):a002154

膵癌 FQ2

BRCA 遺伝子病的バリエント保持者に対し膵臓癌のスクリーニングは有用か？

◎ステートメント

少なくとも 1 人の一度近親縁者に膵癌の家族歴のある *BRCA2*、*BRCA1* 遺伝子病的バリエント保持者に対し、MRI または EUS を用いたスクリーニングを考慮する。

◎背景

がんの統計⁽¹⁾によると、膵癌の罹患数と死亡数ともに 5 年間で約 20%増加している。2006~2009 年に診断された膵癌の 5 年相対生存率は 7.9%と報告されており、極めて予後不良の疾患である。膵癌に対しては、切除が唯一の根治治療であるが、診断時の切除可能症例は 20~30%程度と極めて少ないのが現状である。*BRCA* 遺伝子の病的バリエントは、乳癌・卵巣癌のみならず膵癌のリスクとなることが知られている。膵癌診療ガイドライン 2019 版においても、膵癌のリスク因子として遺伝性乳癌卵巣癌症候群があげられている。現時点で膵癌早期発見に対する有効なスクリーニングは確立していないが、切除可能な段階で診断できる例を増やすことが、膵癌の生存率を改善させる有効な手段となる可能性が高く、切除可能な段階で診断するには、膵癌を発症する高リスク群に対して、現時点では一般集団を対象に有効なスクリーニングは確立していないが、膵癌発症の高リスク群に対して MRI または EUS を用いたスクリーニングが有効である可能性がある。

◎解説

BRCA 病的バリエントを有する患者は、膵がんの発生頻度が高いと報告され⁽²⁾、特に第一度近親者内に 1 名以上の膵癌罹患者を有する場合は相対リスクが高いとされている⁽³⁾⁽⁴⁾。

BRCA 遺伝子病的バリエント保持者に限定した膵癌スクリーニングの有効性を報告したものはないが、International Cancer of Pancreas Screening ;CAPS において *BRCA* を含む膵癌発症の超高リスク群に対するスクリーニングが提唱されている⁽⁵⁾⁽⁶⁾。CAPS によると、*BRCA* 病的バリエントを有する者の中でも、特に第一度近親者内に 1 名以上の膵癌罹患者を有する家族性膵癌家系は相対リスクが高くサーベイランスの対象とされている。サーベイランス開始年齢に関しては、家族性膵癌家系からの膵癌発生の平均年齢は 68 歳で家族歴のない膵癌の発症年齢と変わらないこと⁽⁷⁾、家族性膵癌家系での膵癌診断率は 65 歳を越える個人で最も高かったとの報告⁽⁸⁾、家族性膵癌家系のサーベイランスにおいても 50 歳以下での有意な異常所見(膵癌、PanIN3、IPMN-high grade)は、全体の異常所見の中の、わずか 3%に過ぎなかったとの報告もあり、50 歳以上を基本としている。ただし 第一度近親者内に 40 歳以下の若年発症膵癌患者がいる場合には、膵癌発症リスクも高いため、このような個人は 40 歳以上とている。

CAPS consortium において、上記の膵癌の発症リスクが高い患者における膵癌検診の有効性が提唱されているものの、具体的なスクリーニング方法について確立したものはない。ただ、早期膵癌などの小病変の検出には、EUS の検出感度が高く⁽⁹⁾、被曝の少ない造影 MRI 磁気共鳴胆管膵臓造影検査

(MRCP) とともに行われていることが多い。しかし、未発症の膵癌高リスク家族性膵癌家系に対して、経過観察の画像検査は保険診療では認められていない。

膵癌検診の潜在的な利点としては、切除可能な段階で診断することで、膵癌の生存率を改善寄与する可能性である。スクリーニングで検出された膵癌の 75%~90%が診断時に外科的に切除可能であった⁽⁴⁾。また、過去のデータと比較して死亡率が改善されていることも示唆されており、Vasen らの研究では高リスク者の膵癌をスクリーニングで検出した後の 3 年全生存率が 85%であったことが示されている⁽¹⁰⁾。このようにいくつかの研究では切除可能な段階で診断できる例を増やすことの有用性は示唆されているが、スクリーニングが生存率の改善につながるかどうかは、十分なエビデンスがなく今後の研究が必要である。

他疾患フォロー中の偶然発見が 51.5%と報告されている⁽¹¹⁾。その多くが CT(49.5%)、腹部超音波検査(41.4%)であった。すでに卵巣がんや乳がんを罹患している患者に対しては、術後定期フォローアップ目的の造影 CT にて膵癌スクリーニングの代用となりうる可能性があるが、スクリーニングによる効果にみならず、スクリーニング期間や被曝による健康被害など十分なエビデンスがなく今後の研究が必要である

◎キーワード

Pubmed で((((("Pancreatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "pancreatic cancer"[Title/Abstract]) AND ("brca*"[Text Word] OR "Mutation"[Text Word]) OR "neoplastic syndromes, hereditary"[MeSH Terms])) OR "pancreatic neoplasms/genetics"[MeSH Terms]) AND "genetic testing"[MeSH Terms]) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language])) AND 1994/1/1:2020/3/31[Date - Publication] のキーワードで文献を検索した。検索された 127 件の文献のうち、SR の対象となる PICO に合致した文献はなく、FQ として記載することになった。

◎参考文献

1. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん登録・統計.
2. Goggins M, et al. Cancer Res 1996;56:5360-4.
3. Canto MI, et al. Gastroenterology 2012;142:796-804.
4. Canto MI, et al. Gastroenterology 2018;155:740-751.
5. Canto MI, et al. Gut. 2013;62(3):339-47
6. Goggins M, et al. Gut 2020;69:7-17.
7. Brune, et al. J Natl Cancer Inst 2010;102:119-26.
9. Bartsch DK, et al. Gut. 2016;65(8):1314-21.
9. Matsubayashi H, et al. World journal of gastroenterology. 2017;23(6):935-48.
10. Vasen H, et al. J Clin Oncol 2016;34:2010-2019.
11. Kanno A, et al. Pancreatology 2018; 18:61-67.

II-6. 悪性黒色腫領域

悪性黒色腫 FQ1

BRCA 遺伝子病的バリエーションの保持は悪性黒色腫の発症と関連があるか？

◎ステートメント

BRCA2 遺伝子病的バリエーションの保持は、悪性黒色腫発症リスクが上昇する可能性が示唆される。

◎背景

BRCA 遺伝子病的バリエーションの保持は、乳がん、卵巣がん以外のがんのリスクを上昇させる可能性が指摘されている。悪性黒色腫についても発症リスクの上昇の可能性が指摘されており、本 FQ では、BRCA 病的バリエーションが悪性黒色腫発症リスクと関連があるかどうかについて検討した。

◎解説

BRCA2 変異が同定された 173 家系の 3728 人を解析し、乳がん、卵巣がん以外の悪性腫瘍発生リスクを調査した報告では、悪性黒色腫について相対リスク 2.58 (95%CI = 1.28-5.17) と報告されており、BRCA2 変異との関連が示唆されている。悪性黒色腫は INK4A (*p16*) に病的バリエーションを有することで発症頻度が高くなることも記載されている。1)

630 人の皮膚悪性黒色腫患者と 3700 人の健常対照群を比較検討が行われた報告では、BRCA2 遺伝子 p.N991D 変異が悪性黒色腫発症リスクと関連していることが示されている。(OR=1.8、p= 0.002) 2)

268 人の BRCA1 変異家系と 222 人の BRCA2 変異家系の乳がん、卵巣がん以外の癌の発生リスクを検討した報告では、BRCA2 変異陽性者においてブドウ膜黒色腫のリスクの増加が確認された。(RR 99.4、95%CI 11.1-359.8) 3)

BRCA2 病的バリエーションとの関連性を示唆する報告が多い一方で、BRCA1/2 両者の病的バリエーション保持者 1072 人 (BRCA1 : 613 例、BRCA2 : 459 例) の追跡調査で有意差はないが、BRCA1 病的バリエーションを有する患者において悪性黒色腫の発症が多い傾向がみられたとの報告もある。4)

皮膚悪性黒色腫患者 470 人の腫瘍組織検体でスクリーニングを行った報告では、BRCA2 病的バリエーション保有症例は 4 例 (0.85%) であった。5)

また、皮膚悪性黒色腫と診断されたユダヤ人患者 92 人中乳癌の既往がある患者 14 人に対し、遺伝子変異 (BRCA1 : 185delAG、5382insC、BRCA2 : 6174delT) スクリーニングを行った報告では BRCA の病的バリエーションは確認されなかった。また患者家族において HBOC の特徴を持った患者もいなかった。このことから、皮膚悪性黒色腫患者において、BRCA1/2 の遺伝子変異スクリーニングは推奨しないとしている。5)6)

以上より、BRCA 病的バリエーション保持者は悪性黒色腫の発症リスクが上がる可能性があるが、まだ十分な根拠は不足しており議論の余地が残る。そのため現時点では BRCA 病的バリエーション保持者に対

する悪性黒色腫の積極的なサーベイランスは勧められない。また、本邦での *BRCA* 病的バリエーション保持と悪性黒色腫との関連についての報告はない。悪性黒色腫においては白色人種と有色人種での臨床病型の割合が異なるため、人種差の視点からも今後のさらなる検討が必要である。

◎キーワード

Pubmed で Hereditary breast and ovarian cancer syndrome、BRCA1、BRCA2、Gene mutation、Melanoma のキーワードで日本語・英語文献を検索した。検索期間は1994年1月1日から2020年3月31日までとし、296件が検索された。さらにハンドサーチで重要文献を追加した。

◎参考文献

- 1) Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers
The Breast Cancer Linkage Consortium
J Natl Cancer Inst, 91(15) 1310-1316 1999
- 2) Common variants of DNA repair genes and malignant melanoma.
Debniak T, Scott RJ, Gurnski B, Cybulski C, van de Wetering T, Serrano-Fernandez P, Huzarski T, Byrski T, Nagay L, Debniak B, Kowalska E, Jakubowska A, Gronwald J, Wokolorczyk D, Maleszka R, Kladny J, Lubinski J
Eur J Cancer 44(1) 110-4 2008
- 3) Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations.
Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, Lalloo F, Evans DG
Fam Cancer 11(2) 235-42 2012
- 4) Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian.
Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK
Cancer 121(2) 269-75 2015
- 5) Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers
Kuan-lin Huang, R. Jay Mashl, Yige Wu, Deborah I. Ritter, Jiayin Wang, et al.
Cell 173(2) 355-370 2018
- 6) Absence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations in cutaneous malignant melanoma patients of Ashkenazi origin.
Kadouri L, Temper M, Grenader T, Abeliovich D, Hamburger T, Peretz T, Lotem M
Fam Cancer 8(1) 29-32 2009

Ⅱ-7. 疫 学

疫学 FQ1

BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者においてどのような生活習慣が乳癌の発症に関与するか？

◎ステートメント

全体として *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象に乳がんのリスク要因を検討した研究は少なく、対象者数も少ないことから、解釈に限界があるものの、体重・肥満度（体重増加ありでリスク増加）、身体活動（活動度が高い群でリスク減少）、経口避妊薬の使用（使用者でリスク増加）、授乳歴（ありでリスク減少）については、一般集団を対象としたエビデンスの評価結果に矛盾しない結果であった。一方、アルコール摂取（摂取群でリスク減少）は、一般集団を対象とした研究結果と異なる可能性が示唆され、また喫煙、出産歴、初産年齢は、結果が一致していないことから評価は困難であった。ただし、アルコール摂取及び喫煙については乳がん以外の疾病予防も考慮して、「節度のある飲酒」、「タバコは吸わない」ということが大切である。

◎背景

一般集団を対象とした疫学研究からのエビデンスの蓄積とその評価により、アルコールの摂取を控え、閉経後の肥満を避けるために体重を管理し、身体活動量を増すこと等が、乳がん予防には重要であることが示されている。*BRCA* 病的バリエーション保持者（特に *BRCA1*）における乳がんはホルモン受容体や *HER2* が陰性のものが多く、ホルモン受容体の陽性と陰性ではリスク要因が異なることが指摘されていることを考慮すると、*BRCA* 病的バリエーション保持者のリスク要因は一般集団のものと異なる可能性がある。しかし、*BRCA* 病的バリエーション保持者を対象に乳がんのリスク要因を検討した疫学研究は少なく、系統的な評価も十分行われていない。そこで、本 FQ では、特に変容可能な生活習慣に関する乳がんのリスク要因として、体重・肥満度、身体活動、アルコール摂取、喫煙を取り上げ、さらに生殖に関連する要因として、経口避妊薬、出産歴、初産年齢、授乳について、現状のエビデンスを整理し、解説を加えた(1-4)。また一般集団におけるリスク要因との違いを考察する際の参考として、これらの要因について日本乳癌学会の診療ガイドライン 2018 年版（一部の要因は 2015 年版の評価）におけるエビデンスグレードを表 1 にまとめた。

表 1. 日本乳癌学会の診療ガイドラインにおけるエビデンスグレードのまとめ（一般集団を対象としたリスク要因の評価）

要因		エビデンスグレード
体重・肥満度	閉経前	可能性あり
	閉経後	確実
身体活動	閉経前	証拠不十分
	閉経後	ほぼ確実

アルコール摂取		ほぼ確実
喫煙		ほぼ確実
経口避妊薬		可能性あり
出産歴		確実*
初産年齢		確実*
授乳		確実*

*科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2015 年版より

◎解説

各項目について 4 から 11 件程度の報告があったが、その多くは、遺伝性腫瘍を扱う医療機関において *BRCA1/2* の遺伝学的検査が実施され、病的バリエント保持者として登録された患者を対象としている。その中で、乳がんの発症例に未発症例をマッチングして構築したケース・コントロール研究、あるいは後向き又は前向きコホート研究のデザインによる病的バリエント保持者コホートに基づく解析が行われていた。このように調査対象者の条件として遺伝学的検査が必須であるため、対象者の特性が検査を受ける理由により影響を受けている可能性は否定できない。また発症例と未発症例を対象としたケース・コントロール研究の結果については、思い出しバイアスや選択バイアスの影響を考慮する必要がある。その他、発症例を対象にした場合には、その予後に関連する要因の影響、つまり生存バイアスも考慮する必要がある。したがって、結果の解釈の上では、このようなバイアスの影響を考慮することが重要である。

全般的にサンプルサイズが小さい研究が多く、それを克服するために多国間の多施設共同研究も実施されている。また病的バリエント保持者の登録数の増加に伴う再解析の結果も報告されており、先行研究の間で対象者が重複している研究があることに注意が必要である。その他、今回の検索では日本人の病的バリエント保持者を対象とした研究は見つからず、主に欧米人を対象とした研究結果に基づく解説である点には注意が必要である。現状のエビデンスと解釈のまとめを表 2 に示したが、上記のような注意点を考慮して、慎重に受け止めることが肝要である。

1. 体重・肥満度

体重・body mass index (BMI) に関しては 5 件の報告があった。初期の小規模な研究からは、BMI との間に関連が見られないという結果(5)、初経時あるいは 21 歳時点で健康的な体重であった群の乳がん罹患年齢は、過体重・肥満の群に比べて有意に遅いという結果(6)が報告されている。現時点では最大規模の症例数 (1073 例) を含む多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、18 歳から 30 歳の間の体重変化と乳がんリスクとの間の関連を検討し、体重変化が小さい群に比べて、減少した群では有意なリスク減少が観察された(7)。この関連は、特に 30 歳から 40 歳以下で診断された症例と *BRCA1* 病的バリエント保持者の群において有意な結果であった。また対象者全体では、体重増加との間に有意な関連は観察されなかったが、*BRCA1* 病的バリエント保持者の中で 2 人以上の出産歴がある人では、体重増加がリスク増加と有意に関連していた。その後、フランス系カナダ人を対象にしたケース・コント

1 ロール研究から、18 歳または 30 歳からの体重増加は有意なリスク増加と関連していることが報告され
2 た(8)。またオランダの *BRCA1/2* 病的バリエント保持者コホート研究では、閉経前の乳がんリスクとの
3 間には関連は見られなかった。一方、閉経後については BMI および体重増加との間に有意ではないが
4 正の関連が見られ、また体重が 72kg 未満の群に比べ、それ以上の群では有意なリスク増加が観察され
5 た(9)。

6 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) の報告書によ
7 ると、一般の乳癌においては、閉経後の肥満・腹部肥満・成人になってからの体重増加はリスク要因で
8 あり、一方、閉経前の肥満は予防要因という評価である。また 18 歳から 30 歳ごろの肥満は、閉経前・
9 後いずれにおいても予防要因と評価されている。これは主に欧米人を対象とした疫学研究のエビデンス
10 に基づいた国際的な評価であるが、日本人のエビデンスに基づく評価については、国立がん研究センタ
11 ー研究開発費による研究班「科学的根拠に基づくがんリスク評価とがん予防ガイドライン提言に関する
12 研究」によると (http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/nccepi/can_prev/outcome/index)、
13 閉経後の肥満は「確実」なリスク要因、閉経前の肥満はリスク要因として「可能性あり」という評価で
14 あり、閉経前は国際的な評価と逆になっている。これは日本人を対象とした 8 つのコホート研究からなる
15 プール解析の閉経前を対象にした解析において、BMI が 30 以上の群で有意なリスク増加を観察した点
16 を考慮したことによる。日本乳癌学会の診療ガイドラインにおいても同様の評価となっている。

17 このような一般集団を対象としたエビデンスの評価結果を踏まえ、*BRCA* 病的バリエント保持者を対
18 象にしたエビデンスを見直すと、研究数が少なく、閉経前後や *BRCA1* と *BRCA2* の変異による違いな
19 どの評価は困難であるが、全体として若いころの体重管理、特に体重増加に気をつけることが、その後
20 の乳がんリスクの増加を避ける上で重要と考えられる。

2. 身体活動

23 身体活動に関しては 5 件の報告がある。1 つ目は、10 代に運動をしていない群に比べ、していた群の
24 乳がん罹患年齢は有意に遅いという結果である(6)。フランス系カナダ人を対象にしたケース・コントロ
25 ール研究では、身体活動度との間に関連は見られなかったが(8)、オランダの *BRCA1/2* 病的バリエント
26 保持者コホート研究では、身体活動度が高い群においてリスク減少が観察され、特に 30 歳以前の身体
27 活動において有意なリスク減少が見られた(10)。多国間の多施設共同のケース・コントロール研究(443
28 ペア)では、余暇時の身体活動を強度(中等度・高強度)と時期(12 歳から 17 歳、17 歳から 34 歳)
29 に別けて評価し、乳がんリスクとの関連を検討した。その結果、12 歳から 17 歳時の中等度の身体活動
30 度が高い群でのみ閉経前の乳がんリスクの有意な減少が見られ、他の組み合わせにおいては有意な関連
31 は観察されなかった(11)。また、米国・カナダ・オーストラリア・ニュージーランドの Breast Cancer
32 Family Registry の登録者を追跡調査し、余暇時の身体活動度との関連を検討したところ、*BRCA1* 病的
33 バリエント保持者においては有意な関連が見られなかったが、*BRCA2* 病的バリエント保持者において
34 有意な負の関連が観察された(12)。

35 WRCF/AICR の報告書によると、身体活動は、閉経後は「ほぼ確実」な予防要因、閉経前では激しい
36 身体活動が「ほぼ確実」な予防要因という評価である。また国立がん研究センターの研究班は予防要因

として「可能性あり」と評価しており、また日本乳癌学会の診療ガイドラインでは閉経前が「証拠不十分」、閉経後は「ほぼ確実」と評価されている。

BRCA 病的バリエント保持者を対象にしたエビデンスは 5 件と少ないが、そのうち 4 件が何らか形で「リスク減少」を示唆していることから、現時点では一般集団を対象としたエビデンスの評価結果と同様と解釈できると考える。

3. アルコール摂取

アルコール摂取に関しては 4 件の報告がある。フランス系カナダ人を対象にしたケース・コントロール研究では、アルコール摂取との間に関連は見られなかった(8)。50 歳未満を対象にした多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者の中では、アルコール摂取との間に関連は見られなかったが、*BRCA2* 病的バリエント保持者の解析において、アルコール摂取群での有意なリスク減少が観察された(13)。現時点で最大規模の症例数 (1925 例) を含む多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析において、アルコール摂取群での有意なリスク減少が観察されたが、その一方で *BRCA2* 病的バリエント保持者の中では関連は見られなかった(14)。またフランスの *BRCA1/2* 病的バリエント保持者コホート研究では、アルコール摂取との間に関連は見られなかった(15)。

WRCF/AICR の報告書によると、アルコール摂取は、閉経前が「ほぼ確実」、閉経後は「確実」なリスク要因である。国立がん研究センターの研究班では「証拠不十分」との評価であるが、日本乳癌学会の診療ガイドラインではリスク要因として「ほぼ確実」と評価されている。

BRCA 病的バリエント保持者を対象にしたエビデンスを見る限り、現時点では「リスク増加」を示す研究がなく、むしろ「リスク減少」を示唆する結果もあることから一般集団での評価とは異なる可能性が考えられる。しかし、乳がん以外の疾病予防も考慮すると、前述の国立がん研究センターの研究班が提言する「日本人のためのがん予防法」に示された「飲むなら、節度のある飲酒をする。飲む場合はアルコール換算で 1 日あたり約 23g 程度 (日本酒 1 合) まで。」が参考となる。

4. 喫煙

喫煙についてはこれまでに 8 件の報告がある。米国・カナダのケース・コントロール研究 (186 ペア) において、非喫煙者に比べ喫煙者 (過去・現在) の乳がんリスクは有意に低いことが観察された(16)。その後、これらの対象者を含め、11 か国の多国間の多施設共同のケース・コントロール研究 (1097 ペア) が実施されたが、喫煙との間に有意な関連は見られなかった(17)。さらに対象者を蓄積し、2538 ペアで解析を行ったところ、全体としては有意な関連は見られなかったものの、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析において、過去喫煙者は非喫煙者に比べ有意なリスク増加が観察された(18)。また、Ghadirian ら(17)と Ginsburg ら(18)の研究対象者を一部含む病的バリエント保持者コホートを前向きに追跡し、喫煙と乳がんリスクとの関連を検討したところ、喫煙期間が 18 年以上、pack-years が 9.8 以上の群で有意なリスク増加が観察された(19)。

その他、米国・カナダの *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にしたコホート研究においても、非喫

1 煙者に比べ喫煙者（過去・現在）では乳がんリスクの有意な減少が観察された(20)。一方、ポーランド
2 の *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にしたケース・コントロール研究では、喫煙との間に関連は観
3 察されなかったが(21)、50 歳以下の非ヒスパニック系の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象とした
4 多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、いずれの病的バリエント保持者においても喫煙
5 者における有意なリスク増加が見られた(22)。フランスの *BRCA1/2* 病的バリエント保持者コホート研
6 究では、非飲酒者を対象にした解析において喫煙者における有意なリスク増加が観察されたが、飲酒者
7 を対象にした解析では関連は見られなかった(15)。これは *BRCA1* 病的バリエント保持者に限っても同
8 様の結果であった。*BRCA2* 病的バリエント保持者については、飲酒の有無による喫煙の影響の違いは
9 見られず、pack-years が 21 以上の群で有意なリスク増加が観察された。

10 国際がん研究機関による発がん性評価に関する 2009 年の報告書において、「限定的な証拠あり」とい
11 う評価で、喫煙はリスク要因の可能性が指摘されている。また、国立がん研究センターの研究班でも「可
12 能性あり」と評価されており、日本乳癌学会の診療ガイドラインではリスク要因として「ほぼ確実」と
13 という評価である。

14 *BRCA* 病的バリエント保持者を対象にしたエビデンスを見ると、「リスク増加」と「リスク減少」の相
15 反した結果が示されていることから評価は困難である。しかし、喫煙に関しては他の疾患への影響も考
16 慮すると、「日本人のためのがん予防法」に示された「たばこは吸わない。他人のたばこの煙をできるだ
17 け避ける。」が参考となる。

18 5. 経口避妊薬

20 経口避妊薬の使用に関しては 8 件の報告があった。ノルウェーとポーランドの *BRCA1* 病的バリエ
21 ント保持者を対象にしたケース・コントロール研究(21,23)、および 12 か国の多国間の多施設共同のケー
22 ス・コントロール研究(24)の 3 件の研究では、経口避妊薬の使用歴との間に有意な関連は観察されな
23 かった。特に 3 つ目の多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエントの
24 ペアが 1847、*BRCA2* 病的バリエントのペア数が 714 と、先行研究の中では比較的規模が大きい研究で
25 あった。一方、残りの 5 件は経口避妊薬の使用歴がある群での乳がんリスクの増加を報告している。11
26 か国の多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA2* 病的バリエント保持者（330 ペ
27 ア）の中では関連は見られなかったものの、*BRCA1* 病的バリエント保持者（981 ペア）において経口避
28 妊薬の使用歴がある群の有意なリスク増加が観察された(25)。同様に 13 か国の多国間の多施設共同の
29 ケース・コントロール研究（2492 ペア）では、*BRCA1* 病的バリエント保持者において経口避妊薬の使
30 用歴がある群の有意なリスク増加が見られた(26)。また、50 歳以下の非ヒスパニック系の *BRCA1/2* 病
31 的バリエント保持者を対象とした多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的
32 バリエント保持者の中では関連は見られなかったが、*BRCA2* 病的バリエント保持者のうち 5 年以上の
33 使用歴がある群で有意なリスク増加が見られた(27)。英国・フランス・オランダにおける *BRCA1/2* 病
34 的バリエント保持者を対象としたコホート研究では、いずれの変異においても使用期間が長い群での有
35 意なリスク増加が観察された(28)。同様にユダヤ人の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコ
36 ホート研究でも、変異に関わらず使用歴がある群で有意なリスク増加が見られた(29)。

一般集団を対象にした疫学研究の大規模なメタ解析によると、経口避妊薬を現在使用している人は有意なリスク増加が見られ、使用中止後 10 年以上経過した群ではリスク増加が見られなくなるという報告がある(30)。国際がん研究機関の発がん性評価の報告書においても「発がん性あり」という評価であり、日本乳癌学会の診療ガイドラインではリスク要因として「可能性あり」という評価である。

前述の *BRCA* 病的バリエント保持者を対象にしたエビデンスについては、「関連なし」か「リスク増加」であり、必ずしも一致した結果とは言えないものの、概して一般集団を対象にしたエビデンスと矛盾しない結果と考える。したがって、その使用についてはその他の利益・不利益なども考慮し、慎重に検討すべきである。

6. 出産歴

出産歴及び出産数に関しては 11 件の報告があった。初期の北米のケース・コントロール研究において、出産数が多い群で有意なリスク増加が観察された(31)。その後、対象者数を蓄積するとともに調査地域を拡大して、多国間の多施設共同のケース・コントロール研究で検討したところ、*BRCA1* 病的バリエント保持者の中では出産数が 4 人以上の群で有意なリスク減少が見られ、一方、*BRCA2* 病的バリエント保持者では、出産数の増加に伴い有意なリスク増加が見られた(32)。その他、ポーランドの *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にしたケース・コントロール研究でも出産数の増加に伴う有意なリスク増加が見られた(21)。また先行研究の中では最大規模の症例数を含む多国間の多施設共同のケース・コントロール研究 (*BRCA1* 変異陽性のペアが 1847、*BRCA2* 変異陽性のペアが 714) では、変異に関わらず、未経産に比べ出産数が 1 人または 2 人の群で有意なリスク増加が見られ、4 人以上では関連は見られなかった(24)。その他、残りの 7 件の研究のうち、2 件は関連なし(5, 33)、5 件は出産数が多い群でのリスク減少を報告している。北米における *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にしたケース・コントロール研究では、出産数の増加による有意なリスク減少が見られた(34)。英国・フランス・オランダにおける *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究では、全体として出産数が多い群で有意なリスク減少が観察され、変異別の検討でも統計的に有意な結果ではなかったが傾向は同様であった(35)。スペインにおける *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究でも、これと同じ結果であったが(36)、フランスにおける *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究では変異別の解析でも有意なリスク減少がみられた(37)。また、英国における *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究でも、同様の結果であったが、対象者全体と *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にした解析で有意なリスク減少が見られた(38)。

一般集団を対象にした疫学研究の大規模なメタ解析によると、出産歴なしに比べ、ありの群では有意なリスク減少が見られ、出産 1 回あたりのリスク減少は 7% という結果であった(39)。日本乳癌学会の診療ガイドラインでもリスク減少は「確実」という評価である。一方、*BRCA* 病的バリエント保持者を対象にしたエビデンスについては、「リスク増加」と「リスク減少」の相反した結果が示されていることから評価は困難である。

7. 初産年齢

初産年齢については9件の報告があった。初期の小規模な研究では、初産年齢との間に有意な関連は観察されていないが(5, 34, 40)、そのうちの1件では初産年齢の遅い群におけるリスク減少の傾向を報告している(40)。その後、英国・フランス・オランダにおける *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にした解析で、初産年齢が20歳未満に比べて30歳以上の群で有意なリスク減少を観察した(35)。一方、*BRCA2* 病的バリエント保持者を対象にした解析では、逆に、20-24歳と25-29歳の群で有意なリスク増加が見られた。初産年齢が遅い群でのリスク減少は、スペインとフランスにおける *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究でも観察されており(36, 37)、スペインでは *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にした解析で20歳未満に比べて30歳以上の群のリスクは有意でないものの減少傾向が見られた(36)。またフランスの研究では、いずれの変異においても有意ではないが25-29歳と30歳以上の群でリスク減少の傾向が見られた(37)。このように、特に *BRCA1* 病的バリエント保持者では、初産年齢が遅い群におけるリスク減少が比較的一致見られるものの、比較的規模が大きい多国間の多施設共同のケース・コントロール研究(1853ペア)では、いずれの病的バリエント保持者においても初産年齢と乳がんリスクとの間には有意な関連は観察されなかった(41)。また、北米における *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象にしたケース・コントロール研究において、初産年齢が30歳以上の群で有意なリスク増加が見られた(33)。さらに英国における *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にした解析では初産年齢との間に関連は観察されず、*BRCA2* 病的バリエント保持者を対象にした解析において、30歳以上の群で有意なリスク増加が見られた(38)。

一般集団を対象にした疫学研究の大規模なメタ解析によると、初産年齢が遅い群に比べ早い群では有意なリスク減少が見られ、1歳早くなるごとのリスク減少は3%という結果であった(39)。日本乳癌学会の診療ガイドラインでも初産年齢が遅いことはリスク要因として「確実」という評価である。一方、*BRCA* 病的バリエント保持者を対象にしたエビデンスについては、「リスク増加」と「リスク減少」の相反した結果が示されていることから評価は困難である。

8. 授乳

授乳歴については6件の報告があった。北米・ヨーロッパ・イスラエルの多国間の多施設共同のケース・コントロール研究(*BRCA1* 変異陽性のペアが685、*BRCA2* 変異陽性のペアが280)において、*BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にした解析で、授乳歴がない群に比べ授乳歴が1年以上の群で有意なリスク減少を観察したが、*BRCA2* 病的バリエント保持者を対象にした解析では有意な関連は見られなかった(42)。その後、7か国に拡大した多国間の多施設共同のケース・コントロール研究(*BRCA1* 変異陽性のペアが1243、*BRCA2* 変異陽性のペアが422)においても同様の結果が観察された(43)。その他、ポーランドの *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にしたケース・コントロール研究(21)、先行研究の中では最大規模の症例数を含む多国間の多施設共同のケース・コントロール研究(*BRCA1* 変異陽性のペアが1847、*BRCA2* 変異陽性のペアが714)においても、同様に *BRCA1* 病的バリエント保持者のみで授乳期間が長い群でのリスク減少が見られた(24)。一方で、英国・フランス・オランダにおける *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究(35)やフランスにおける *BRCA1/2* 病的

バリエーション保持者を対象としたコホート研究(37)では、いずれの変異においても授乳歴との間に有意な関連は観察されなかった。

WRCF/AICR の報告書によると、授乳は「確実」な予防要因である。国立がん研究センターの研究班では「可能性あり」との評価であるが、日本乳癌学会の診療ガイドラインでは「確実」と評価されている。前述の *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象にしたエビデンスについては、「リスク減少」か「関連なし」であり、必ずしも一致した結果とは言えないものの、概して一般集団を対象にしたエビデンスと矛盾しない結果と考える。

表 2. *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象とした現状のエビデンスと解釈のまとめ

要因	報告数	結果のまとめ	解釈（一般集団における結果との比較）
体重・肥満度	5	体重増加ありでリスク増加を示唆する結果あり	矛盾しない結果
身体活動	5	活動度が高い群でリスク減少を示唆する結果あり	矛盾しない結果
アルコール摂取	4	摂取群でリスク減少を示唆する結果あり	異なる可能性
喫煙	8	結果が一致しない	解釈は困難
経口避妊薬	8	使用者でリスク増加を示唆する結果あり	矛盾しない結果
出産歴	11	結果が一致しない	解釈は困難
初産年齢	9	結果が一致しない	解釈は困難
授乳	6	ありでリスク減少を示唆する結果あり	矛盾しない結果

◎キーワード

検索は PubMed にて、*BRCA*、gene mutation、breast cancer、smoking、alcohol、BMI、physical activity、parity、full-term pregnancies、age at first birth、breastfeeding、oral contraceptive、epidemiological study のキーワードを用いて検索した。検索結果から該当する文献を抽出し、それらの引用文献を中心にハンドサーチを行った。

◎参考にした二次資料

- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at dietandcancerreport.org
- 日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2015 年版 金原出版
- 日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2018 年版 金原出版
- Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph

Working Group. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;10:1033-4.

• IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 72 and 91

◎参考文献

1. Pettapiece-Phillips R, Narod SA, Kotsopoulos J. The role of body size and physical activity on the risk of breast cancer in BRCA mutation carriers. *Cancer Causes Control.* 2015;26(3):333-44.
2. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091.
3. Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, Zhou W, Liu X, Wang S. Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(1):1-8.
4. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31(33):4188-98.
5. Chang-Claude J, Becher H, Eby N, Bastert G, Wahrendorf J, Hamann U. Modifying effect of reproductive risk factors on the age at onset of breast cancer for German BRCA1 mutation carriers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(5):272-9.
6. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-6.
7. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, Weber B, Kim-Sing C, Ainsworth P, Foulkes WD, Eisen A, Sun P, Narod SA. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):R833-43.
8. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):285-94.
9. Manders P, Pijpe A, Hooning MJ, Kluijt I, Vasen HF, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Meijers-Heijboer H, Ausems MG, van Os TA, Gomez-Garcia EB, Brohet RM, Hebon, van Leeuwen FE, Rookus MA. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(1):193-202.
10. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collee JM, Verhoef S, Vasen HF, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Dommering C, Ausems MG, Aalfs CM, Gomez-Garcia EB, Hebon, Van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(1):235-44.
11. Lammert J, Lubinski J, Gronwald J, Huzarski T, Armel S, Eisen A, Meschino WS, Lynch HT, Snyder C, Eng C, Olopade OI, Ginsburg O, Foulkes WD, Elser C, Cohen SA, Kiechle M, Narod SA, Kotsopoulos J.

- Physical activity during adolescence and young adulthood and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):561-71.
12. Kehm RD, Genkinger JM, MacInnis RJ, John EM, Phillips KA, Dite GS, Milne RL, Zeinomar N, Liao Y, Knight JA, Southey MC, Chung WK, Giles GG, McLachlan SA, Whitaker KD, Friedlander M, Weideman PC, Glendon G, Nesci S, Investigators K, Andrulis IL, Buys SS, Daly MB, Hopper JL, Terry MB. Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. *Cancer Res.* 2020;80(1):116-25.
13. McGuire V, John EM, Felberg A, Haile RW, Boyd NF, Thomas DC, Jenkins MA, Milne RL, Daly MB, Ward J, Terry MB, Andrulis IL, Knight JA, Godwin AK, Giles GG, Southey M, West DW, Hopper JL, Whittemore AS, kConFab I. No increased risk of breast cancer associated with alcohol consumption among carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations ages <50 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(8):1565-7.
14. Dennis J, Ghadirian P, Little J, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Foulkes W, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, Domchek S, Armel S, Isaacs C, Tung N, Sweet K, Ainsworth P, Sun P, Krewski D, Narod S, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast.* 2010;19(6):479-83.
15. Lecarpentier J, Nogues C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, Fricker JP, Gladiéff L, Faivre L, Sobol H, Gesta P, Frenay M, Luporsi E, Coupier I, Genepso, Lidereau R, Andrieu N. Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest X-ray history, in the French National BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):927-38.
16. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN, Abrahamson J, Foulkes WD, Daly M, Wagner-Costalas J, Godwin A, Olopade OI, Moslehi R, Liede A, Futreal PA, Weber BL, Lenoir GM, Lynch HT, Narod SA. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(10):761-6.
17. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, Baruch RG, Randall S, Ainsworth P, Friedman E, Horsman D, Tonin P, Foulkes WD, Tung N, Sun P, Narod SA. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *Int J Cancer.* 2004;110(3):413-6.
18. Ginsburg O, Ghadirian P, Lubinski J, Cybulski C, Lynch H, Neuhausen S, Kim-Sing C, Robson M, Domchek S, Isaacs C, Klijn J, Armel S, Foulkes WD, Tung N, Moller P, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. Smoking and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(1):127-35.
19. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, Armel S, Park SK, Karlan B, Singer CF, Neuhausen SL, Narod SA, Kotsopoulos J, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2018;142(11):2263-72.

20. Colilla S, Kantoff PW, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Garber JE, Lynch HT, Brown M, Weber BL, Rebbeck TR. The joint effect of smoking and AIB1 on breast cancer risk in BRCA1 mutation carriers. *Carcinogenesis*. 2006;27(3):599-605.
21. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, Narod SA, Lubinski J. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(2):105-9.
22. Breast Cancer Family R, Kathleen Cuninghame Consortium for Research into Familial Breast C, Ontario Cancer Genetics N. Smoking and risk of breast cancer in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 aged less than 50 years. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(1):67-75.
23. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2002;26(1):23-7.
24. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Kim-Sing C, Neuhausen S, Demsky R, Foulkes WD, Ghadirian P, Tung N, Ainsworth P, Senter L, Karlan B, Eisen A, Eng C, Weitzel J, Gilchrist DM, Blum JL, Zakalik D, Singer C, Fallen T, Ginsburg O, Huzarski T, Sun P, Narod SA. Oophorectomy after menopause and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(7):1089-96.
25. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(23):1773-9.
26. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, Neuhausen SL, Karlan B, Kim-Sing C, Huzarski T, Gronwald J, McCuaig J, Senter L, Tung N, Ghadirian P, Eisen A, Gilchrist D, Blum JL, Zakalik D, Pal T, Sun P, Narod SA. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2014;143(3):579-86.
27. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL, Hopper JL, Jenkins MA, Levine AJ, Daly MM, Buys SS, Senie RT, Andrulis IL, Knight JA, Godwin AK, Southey M, McCredie MR, Giles GG, Andrews L, Tucker K, Miron A, Apicella C, Tesoriero A, Bane A, Pike MC, kConFab I, Ontario Cancer Genetics Network I, Whittemore AS. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1863-70.
28. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, Peock S, Eeles RA, Cook M, Chu C, Nogues C, Lasset C, Berthet P, Meijers-Heijboer H, Gerdes AM, Olsson H, Caldes T, van Leeuwen FE, Rookus MA. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3831-6.

29. Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, Paluch Shimon S, Friedman E. Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(2):557-63.
30. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1996;347(9017):1713-27.
31. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, Daly M, Olopade OI, Foulkes WD, Warner E, Brunet JS, Narod SA. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet.* 1999;354(9193):1846-50.
32. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, Weber B, Moller P, Offit K, Kim-Sing C, Friedman E, Randall S, Pasini B, Ainsworth P, Gershoni-Baruch R, Foulkes WD, Klijn J, Tung N, Rennert G, Olopade O, Couch F, Wagner T, Olsson H, Sun P, Weitzel JN, Narod SA. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2005;117(6):988-91.
33. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Brunet JS, Vesprini D, Garber JE, Lynch HT, Weber BL, Brown M. Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res.* 2001;61(14):5420-4.
34. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, Weber B, Moslehi R, Ives E, Lenoir G, Lynch H. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer.* 1995;64(6):394-8.
35. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, Evans G, Eccles D, Douglas F, Nogues C, Gauthier-Villars M, Chompret A, Van Leeuwen FE, Kluijdt I, Benitez J, Arver B, Olah E, Chang-Claude J, Embrace, Genepso, Geo H, Group IC. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):535-44.
36. Milne RL, Osorio A, Ramon y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Diaz-Rubio E, de la Hoya M, Caldes T, Teule A, Lazaro C, Blanco I, Balmana J, Sanchez-Olle G, Vega A, Blanco A, Chirivella I, Esteban Cardenosa E, Duran M, Velasco E, Martinez de Duenas E, Tejada MI, Miramar MD, Calvo MT, Guillen-Ponce C, Salazar R, San Roman C, Urioste M, Benitez J. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):221-32.
37. Lecarpentier J, Nogues C, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, Caron O, Stoppa-Lyonnet D, Berthet P, Faivre L, Bonadona V, Buecher B, Coupier I, Gladieff L, Gesta P, Eisinger F, Frenay M, Luporsi E, Lortholary A, Colas C, Dugast C, Longy M, Pujol P, Tinat J, Genepso, Lidereau R, Andrieu N. Variation in breast cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res.* 2012;14(4):R99.

- 1 38. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F, Easton DF, Evans DG. Parity
2 and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):R72.
- 3 39. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological
4 studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the
5 disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187-95.
- 6 40. Hartge P, Chatterjee N, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA, Struwing JP. Breast cancer risk in
7 Ashkenazi BRCA1/2 mutation carriers: effects of reproductive history. *Epidemiology.* 2002;13(3):255-
8 61.
- 9 41. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Klijn J, Ghadirian P, Neuhausen SL, Kim-Sing C, Foulkes WD,
10 Moller P, Isaacs C, Domchek S, Randall S, Offit K, Tung N, Ainsworth P, Gershoni-Baruch R, Eisen A,
11 Daly M, Karlan B, Saal HM, Couch F, Pasini B, Wagner T, Friedman E, Rennert G, Eng C, Weitzel J,
12 Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G, Garber J, Osborne M, Fishman D,
13 McLennan J, McKinnon W, Merajver S, Olsson H, Provencher D, Pasche B, Evans G, Meschino WS,
14 Lemire E, Chudley A, Rayson D, Bellati C. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and
15 BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(2):221-8.
- 16 42. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen
17 B, Foulkes WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P,
18 Narod SA. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl*
19 *Cancer Inst.* 2004;96(14):1094-8.
- 20 43. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, Ghadirian P, Neuhausen SL,
21 Demsky R, Tung N, Ainsworth P, Senter L, Eisen A, Eng C, Singer C, Ginsburg O, Blum J, Huzarski T,
22 Poll A, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. Breastfeeding and the risk of breast
23 cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R42.
- 24
- 25

疫学 FQ2

BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者においてどのような生活習慣が 卵巣癌の発症に関与するか？

◎ステートメント

全体として *BRCA* 病的バリエーション保持者における卵巣がんのリスク要因に関するエビデンスは乏しく、特に生活習慣に関する要因については評価が困難であった。また、生殖に関連する要因のうち出産歴では、結果が一致せず評価が困難であった。一方、経口避妊薬の使用者における卵巣がんリスクの減少は多くの研究で一致して観察され、一般集団を対象にしたエビデンスの評価結果とも一致していた。

◎背景

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) の報告書では、*BRCA* 病的バリエーション保持者の卵巣がんに限らず一般的な卵巣がんのリスク要因として肥満は「ほぼ確実」な要因と評価されているが、アルコール摂取や身体活動については評価が定まっていない。また国際がん研究機関の評価によると喫煙は卵巣がん（粘液性）の「確実」なリスク要因である。生殖に関連する要因としては、出産歴あり（出産数が多い）、授乳歴あり、経口避妊薬の使用者は、卵巣がんのリスク減少に関連すると言われている。本 FQ では、このような変容可能な生活習慣に関する要因や生殖に関連する要因が、*BRCA* 病的バリエーション保持者において卵巣がんリスクと関連するかどうかについて、これまでのエビデンスを整理し、現状を概説する。

◎解説

各項目について 0 から 9 件程度の報告があった。研究デザイン上の特徴とそれに伴う結果の解釈における注意点は、FQ3 の解説に記載した通りである。

1. 体重・肥満度

体重・body mass index (BMI) に関しては 1 件の報告があった。*BRCA1/2* 病的バリエーション保持者 22588 人（うち卵巣癌 2923 例）を対象とした大規模国際共同研究（Consortium of Investigators for the Modifiers of *BRCA1/2* [CIMBA]）において、BMI は卵巣がんリスクとの間に有意な関連は観察されなかった(1)。しかし、閉経前女性を対象にした解析および非漿液性腺癌（粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、その他の組織型）を対象にした解析において、BMI の増加に伴う有意なリスク増加が見られた。

2. 身体活動

身体活動に関する文献は確認できなかった。

3. アルコール摂取

アルコール摂取に関する文献は確認できなかった。

4. 喫煙

喫煙についてはこれまでに2件の報告があった。ポーランドの *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象にしたケース・コントロール研究においては、喫煙と卵巣がんリスクとの間には有意な関連は観察されなかった(2)。一方、多国間の多施設共同研究による *BRCA1/2* 病的バリエント保持者を対象としたコホート研究においては、喫煙期間が10年以上、pack-yearsが4.3以上の群で有意なリスク増加が観察された(3)。

5. 経口避妊薬（卵巣癌領域 CQ5 参照）

経口避妊薬の使用に関しては9件の報告があった。このうち1件の研究では、経口避妊薬の使用歴と卵巣がんリスクとの間に有意な関連は観察されなかった(4)。一方、残りの8件では、使用歴がない群に比べて有りの群において有意なリスク減少が見られた(2, 5-11)。現時点で最大規模の症例数（1329例）を含む多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1/2* 変異のうちいずれの変異においても、使用歴がある群において有意なリスク減少が観察された。また、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析では使用期間1年以上の群において、また *BRCA2* 病的バリエント保持者の解析では使用期間が3年以上の群で有意なリスク減少が見られた(10)。

国際がん研究機関による発がん性評価に関する報告書では、経口避妊薬の使用は卵巣がんの「確実」な予防要因と評価されていることから、*BRCA* 病的バリエント保持者を対象にしたエビデンスの結果は、一般集団を対象としたエビデンスの評価結果と一致していた。

6. 出産歴

出産歴及び出産数に関しては8件の報告があった。初期の北米のケース・コントロール研究において、出産数の増加に伴い卵巣がんリスクの有意な増加が見られた(12)。多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析において出産歴がある群の有意なリスク減少と出産数の増加に伴う有意なリスク減少が観察されたが、*BRCA2* 病的バリエント保持者の解析では出産歴がある群で有意なリスク増加が見られ、出産数との間には有意な関連は観察されなかった(8)。多国間の多施設共同の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者コホート研究では、出産歴との間に有意な関連は見られなかったが、出産歴がある群においては出産数の増加に伴い有意なリスク減少が観察された(9)。スペインの *BRCA1/2* 病的バリエント保持者コホート研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析では出産歴がある群で有意なリスク減少が見られたが、*BRCA2* 病的バリエント保持者の解析では有意な関連は見られなかった(13)。現時点において最大規模の症例数（1329例）を含む多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析において、出産歴との間に関連は見られなかったが、出産数の増加に伴う有意なリスク減少が観察された(10)。また、*BRCA2* 病的バリエント保持者の解析では出産歴と出産数のいずれも有意な関連は観察されなかった。その他、残り3件においては、出産歴及び出産数に関して有意な関連は観察されなかった(2, 4, 11)。このように「リスク増加」と「リスク減少」の相反する結果が示されていることから評価は困難である。

7. 初産年齢

初産年齢については5件の報告があった。このうち4件の研究では、初産年齢と卵巣がんリスクとの間に有意な関連は観察されなかった(9-12)。一方、スペインの *BRCA1/2* 病的バリエント保持者コホート研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析において、初産年齢が5歳増えるごとに有意なリスク減少が見られた(13)。ただし、*BRCA2* 病的バリエント保持者の解析では有意な関連は観察されなかった。

8. 授乳

授乳歴については5件の報告があった。このうち3件の研究では、授乳歴と卵巣がんリスクとの間に有意な関連は観察されなかった(2, 10, 11)。McLaughlin らによる多国間の多施設共同のケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエント保持者の解析において授乳歴がある群における有意なリスク減少が見られたが、*BRCA2* 病的バリエント保持者の解析では有意な関連は観察されなかった(8)。その後、研究を拡大し、症例数を増やした研究により、いずれの病的バリエント保持者の解析においても授乳歴がない群に比べて、12か月以上の授乳歴がある群では、有意なリスク減少が観察された(10)。

◎キーワード

検索はPubMedにて、BRCA、gene mutation、ovarian cancer、smoking、alcohol、BMI、physical activity、parity、full-term pregnancies、age at first birth、breastfeeding、oral contraceptive、epidemiological studyのキーワードを用いて検索した。検索結果から該当する文献を抽出し、それらの引用文献を中心にハンドサーチを行った。

◎参考にした二次資料

- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at dietandcancerreport.org
- Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10:1033-4.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 72 and 91

◎参考文献

- Qian F, Rookus MA, Leslie G, Risch HA, Greene MH, Aalfs CM, Adank MA, Adlard J, Agnarsson BA, Ahmed M, Aittomaki K, Andrulis IL, Arnold N, Arun BK, Ausems M, Azzollini J, Barrowdale D, Barwell J, Benitez J, Bialkowska K, Bonadona V, Borde J, Borg A, Bradbury AR, Brunet J, Buys SS, Caldes T, Caligo MA, Campbell I, Carter J, Chiquette J, Chung WK, Claes KBM, Collee JM, Collonge-Rame MA, Couch FJ, Daly MB, Delnatte C, Diez O, Domchek SM, Dorfling CM, Eason J, Easton DF, Eeles R, Engel C, Evans DG, Faivre L, Feliubadalo L, Foretova L, Friedman E, Frost D, Ganz PA, Garber J, Garcia-Barberan V,

- 1 Gehrig A, Glendon G, Godwin AK, Gomez Garcia EB, Hamann U, Hauke J, Hopper JL, Hulick PJ,
2 Imyanitov EN, Isaacs C, Izatt L, Jakubowska A, Janavicius R, John EM, Karlan BY, Kets CM, Laitman Y,
3 Lazaro C, Leroux D, Lester J, Lesueur F, Loud JT, Lubinski J, Lukomska A, McGuffog L, Mebirouk N,
4 Meijers-Heijboer HEJ, Meindl A, Miller A, Montagna M, Mooij TM, Mouret-Fourme E, Nathanson KL,
5 Nehoray B, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nielsen FC, Offit K, Olah E, Ong KR, Oosterwijk JC, Ottini L,
6 Parsons MT, Peterlongo P, Pfeiler G, Pradhan N, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rennert G, Robson M,
7 Rodriguez GC, Salani R, Scheuner MT, Schmutzler RK, Shah PD, Side LE, Simard J, Singer CF,
8 Steinemann D, Stoppa-Lyonnet D, Tan YY, Teixeira MR, Terry MB, Thomassen M, Tischkowitz M,
9 Tognazzo S, Toland AE, Tung N, van Asperen CJ, van Engelen K, van Rensburg EJ, Venat-Bouvet L,
10 Vierstraete J, Wagner G, Walker L, Weitzel JN, Yannoukakis D, Investigators KC, Investigators H,
11 Collaborators GS, Collaborators E, Antoniou AC, Goldgar DE, Olopade OI, Chenevix-Trench G, Rebbeck
12 TR, Huo D, Cimba. Mendelian randomisation study of height and body mass index as modifiers of ovarian
13 cancer risk in 22,588 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2019;121(2):180-92.
- 14 2. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, Narod SA, Lubinski J. Influence of
15 selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast*
16 *Cancer Res Treat*. 2006;95(2):105-9.
- 17 3. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, Armel S, Park SK, Karlan B, Singer CF,
18 Neuhausen SL, Narod SA, Kotsopoulos J, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. The association
19 between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*.
20 2018;142(11):2263-72.
- 21 4. Vicus D, Rosen B, Lubinski J, Domchek S, Kauff ND, Lynch HT, Isaacs C, Tung N, Sun P, Narod SA,
22 Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study G. Tamoxifen and the risk of ovarian cancer in BRCA1
23 mutation carriers. *Gynecol Oncol*. 2009;115(1):135-7.
- 24 5. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G,
25 Bishop S, Brunet JS, Ponder BA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary
26 Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(7):424-8.
- 27 6. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B,
28 Tung N, Neuhausen SL. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2
29 mutations: a case-control study. *Lancet*. 2001;357(9267):1467-70.
- 30 7. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Diciochio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, Daly M, Usinowicz
31 MB, Garlinghouse-Jones K, Ponder BA, Buys S, Senie R, Andrulis I, John E, Hopper JL, Piver MS. Oral
32 contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*.
33 2004;91(11):1911-5.
- 34 8. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B,
35 Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA,
36 Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study G. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of
37 BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):26-34.
- 38 9. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, Cook M, Evans DG, Eeles R,
39 Embrace, Nogues C, Faivre L, Gesta P, Genepso, van Leeuwen FE, Ausems MG, Osorio A, Geo H, Caldes

- 1 T, Simard J, Lubinski J, Gerdes AM, Olah E, Furhauser C, Olsson H, Arver B, Radice P, Easton DF,
2 Goldgar DE. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation
3 carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers*
4 *Prev.* 2009;18(2):601-10.
- 5 10.Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, Kim-Sing C, Tung N,
6 Friedman S, Senter L, Weitzel J, Karlan B, Moller P, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical
7 Study G. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation
8 carriers. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1136-46.
- 9 11.Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirow D, Ben-Baruch G, Friedman E, Korach J. Fertility
10 treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation
11 carriers. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1305-12.
- 12 12.Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, Weber B, Moslehi R, Ives E, Lenoir G, Lynch H. Risk modifiers
13 in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer.* 1995;64(6):394-8.
- 14 13.Milne RL, Osorio A, Ramon y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Diaz-Rubio E, de la Hoya M, Caldes T, Teule A,
15 Lazaro C, Blanco I, Balmana J, Sanchez-Olle G, Vega A, Blanco A, Chirivella I, Esteban Cardenosa E,
16 Duran M, Velasco E, Martinez de Duenas E, Tejada MI, Miramar MD, Calvo MT, Guillen-Ponce C,
17 Salazar R, San Roman C, Urioste M, Benitez J. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1
18 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):221-32.
19

以 上