

遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン 2024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：2024年3月

※2024年4月10日更新（乳癌 CQ6の挿入）

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	14
重要臨床課題・診療アルゴリズム	17

I. 総論

総論 1	遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）の概要	24
総論 2	家族歴聴取と家系図記載法	35
総論 3	環境要因等で <i>BRCA</i> 病的バリエント保持者のがんの発症に関与する因子は何か？	41

II. 各論

II-1. 遺伝子診断・遺伝カウンセリング領域

遺伝 BQ1	どのようなクライアントに HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査を勧められるか？	59
遺伝 BQ2	HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群が疑われるクライアントにどのような検査を施行するか？	67
遺伝 BQ3	HBOC における遺伝カウンセリングの役割と施行時期は？	73
遺伝 BQ4	HBOC を含む遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングで提供すべき情報は？	78
遺伝 BQ5	遺伝学的検査の結果 <i>BRCA</i> 病的バリエントが検出されなかった場合にどのように対応すべきか？	85
遺伝 BQ6	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？	88
遺伝 BQ7	遺伝学的検査を望まないクライアントにはどのように対応するか？	92
遺伝 BQ8	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？	95

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？	100
乳癌 BQ2	<i>BRCA</i> 病的バリエント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？	107
乳癌 BQ3	<i>BRCA</i> 病的バリエント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？	111
乳癌 BQ4	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、乳房術後放射線療法は推奨されるか？	115
乳癌 CQ1	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、対側リスク低減乳房切除術 (CRRM) は推奨されるか？	118
乳癌 CQ2	乳癌未発症の <i>BRCA</i> 病的バリエント保持者に対し、両側リスク低減乳房切除術 (BRRM) は推奨されるか？	127
乳癌 CQ3	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、乳房温存療法は推奨されるか？	138
乳癌 CQ4	<i>BRCA</i> 病的バリエント保持者には造影乳房 MRI を用いたサーベイランスが推奨されるか？	151
乳癌 CQ5	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、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？	160

乳癌 CQ6	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する転移再発乳癌に対し、プラチナ製剤の投与は推奨されるか？（2024/4/10 挿入）	i~ix
乳癌 CQ7	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持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？	169
乳癌 CQ8	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する乳癌患者に対する周術期（術後）薬物療法に、PARP 阻害剤の投与は推奨されるか？	179
乳癌 FQ1	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する乳癌患者に対する周術期薬物療法に、プラチナ製剤の投与は推奨されるか？	188
乳癌 FQ2	乳癌未発症の <i>BRCA</i> 病的バリエント保持者に対し、化学予防は推奨されるか？	190
乳癌 FQ3	<i>BRCA</i> 病的バリエント保持者に対し、ブレスト・アウェアネス（breast awareness）は推奨されるか？	192
乳癌 FQ4	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？	195
乳癌 FQ5	男性の <i>BRCA</i> 病的バリエント保持者に対し、乳癌の一次予防・二次予防は推奨されるか？	198
乳癌 FQ6	<i>BRCA</i> 病的バリエントを保持する乳癌患者で挙児希望がある場合に生殖補助医療は推奨されるか？（乳腺・婦人科合同）	202

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？	211
卵巣癌 BQ2	<i>BRCA</i> 病的バリエント保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）の標準的な術式は？	215
卵巣癌 BQ3	<i>BRCA</i> 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（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？	218
卵巣癌 CQ1	<i>BRCA</i> 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（RRSO）は推奨されるか？（乳腺・婦人科合同）	221
卵巣癌 CQ2	リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）の際の卵管の病理検索は SEE-FIM が推奨されるか？	230
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製剤併用レジメンは、 <i>BRCA</i> 病的バリエント保持者（ <i>BRCA</i> 関連卵巣癌）に対しても同様に推奨されるか？	238
卵巣癌 CQ4	プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した <i>BRCA</i> 病的バリエント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？	245
卵巣癌 CQ5	<i>BRCA</i> 病的バリエント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（OC）あるいは低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬（LEP）の内服は推奨されるか？	253
卵巣癌 CQ6	乳癌未発症の <i>BRCA</i> 病的バリエント保持者に対し、ホルモン補充療法（HRT）は推奨されるか？	260
卵巣癌 FQ1	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は何か推奨されるか？	271
卵巣癌 FQ2	<i>BRCA</i> 病的バリエント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？	274
卵巣癌 FQ3	<i>BRCA</i> 病的バリエント保持者に対し、リスク低減卵管摘出術（RRS）は推奨されるか？	277
卵巣癌 FQ4	RRSO 時に病理学的所見が認められた場合に追加治療は推奨されるか？	280

II-4. 前立腺癌領域

前立腺癌 BQ1	どのような前立腺癌患者に <i>BRCA</i> 遺伝学的検査を行うか？	286
前立腺癌 CQ1	前立腺癌が未検出である <i>BRCA</i> 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？	289
前立腺癌 FQ1	<i>BRCA</i> 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？	295

II-5. 膵癌領域

膵癌 BQ1	どのような膵癌患者に <i>BRCA</i> の遺伝学的検査を行うか？	300
膵癌 BQ2	膵がんリスクを有する生殖細胞系列病的バリエント保持者に対して有用な膵臓サーベイランスの方法は？	303
膵癌 CQ1	<i>BRCA</i> 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、PARP 阻害薬の維持療法は推奨されるか？	308

II-6. 皮膚癌領域

皮膚癌 BQ1	<i>BRCA</i> 病的バリエントの保持は悪性黒色腫の発症と関連があるか？	318
利益相反状況の開示		321（準備中）

本ガイドライン作成にあたって（スコープ）

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を選択、検査結果が与える影響等に関し、当事者の血縁者も含めた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および改訂の目的

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、広義では乳癌・卵巣癌などの易罹患性にかかわるすべての遺伝子を含む場合もあるが、本ガイドラインでは *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として扱った。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 *BRCA* 1 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* 遺伝学的検査の保険適用が拡大され、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（乳癌、肺癌など）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ってくる HBOC に対する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

1 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
2 欠と思われる。

3 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
4 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
5 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
6 2017 年版」作成された。その後 *BRCA* 遺伝学的検査およびリスク低減手術の保険適用や遺伝医療の普
7 及に伴い、前版からは 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、「遺伝性
8 乳癌卵巣癌（HBOC）症候群診療ガイドライン 2021 年版」として刊行した。前版の刊行後、さらに
9 HBOC 診療は発展・普及し、これまで乳癌、卵巣癌領域だけでなく、前立腺癌、膵癌領域においても広
10 く認知されるようになった。

11 遺伝医療は HBOC に関わらず今後もさらに発展していくことが予想される。その中で、病的バリア
12 ント保持者と医療者が多様な価値観を反映した上で、協働意思決定をするプロセスは極めて重要であり、
13 それを支援する診療ガイドラインの役割は重要と考える。本ガイドラインは「遺伝性乳癌卵巣癌
14 （HBOC）症候群診療ガイドライン 2021 年版」を踏襲し、前版で行ったシステマティックレビュー以
15 降に出版された論文を加えて新たに定性的または定量的システマティックレビューを行った。またすべ
16 ての CQ で Evidence to decision frameworks を用いた推奨決定会議を開催し、現在の遺伝医療に即した
17 推奨を提示し、協働意思決定を支援する文書を作成することを目的とした。

18

19 2-1. *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

20 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前版で作成した診療アルゴリ
21 ズムの見直しを行った。診療アルゴリズムを元に、重要臨床課題を整備した。すでに十分なエビデンス
22 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 としなかつ
23 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、前版以降に出版さ
24 れた文献の検索を行った。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
25 不十分と判断した CQ は Future Question（以下 FQ）とした。

26

27 2-2. 重要臨床課題の検討とアウトカムの設定

28 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
29 を含めた。

30

31 3. ガイドライン改定にあたっての再考

32 本版は「遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）の診療ガイドライン 2021 年版」の改訂版になる。前版では
33 *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有効な診療
34 ガイドラインを作成することを主眼に置き、Minds「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」の作成方
35 法を遵守し、かつ、推奨作成には Evidence to decision framework を用い、多職種および患者・市民を
36 含めた Voting パネルで議論を行い推奨を作成した。今版の作成方法は Minds「診療ガイドライン作成
37 マニュアル 2020」に遵守し、前版作成以降に報告された論文のシステマティックレビューを行い、改
38 めて推奨決定会議を開催し推奨を作成した。前版刊行以降、遺伝性疾患を取り巻く環境は大きく変化し
39 てきている。現時点でのエビデンス、価値観、容認性、実行可能性を踏まえた改訂版を作成することで、
40 HBOC 当事者やその家族、および HBOC 領域に関わる全ての医療者の協働意思決定を支援することと

1 とともに、遺伝診療領域における医療政策に反映されていくことも期待したい。

2

3 4. ガイドラインの適応が想定される対象集団

4 本ガイドラインは、BRCA病的バリエント保持者を対象としている。

5 BRCA 病的バリエント保持者は、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
6 既発症者とがん未発症者のいずれも対象としている。

7 また BRCA 病的バリエント保持者の血縁者で、まだ遺伝学的検査を受けていない者に対する情報提供
8 の役割も果たしている。

9

10 5. ガイドライン作成グループ

11 専門性、性別、地域性を考慮し、以下の委員を選任した。

12

13 ●ガイドライン統括委員会

14 【委員長】

15 山内 英子 University of Hawai'i Cancer Center

16 【統括委員】(五十音順)

17 有賀 智之 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 外科（乳腺）・遺伝子診療科

18 岡本 愛光 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座

19 平沢 晃 岡山大学学術研究院 医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野 臨床遺伝子医療学

20 【編集委員】

21 北野 敦子 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 腫瘍内科

22

23 ●乳癌領域

24 【統括委員】

25 有賀 智之 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 外科（乳腺）・遺伝子診療科

26 【領域リーダー】

27 喜多 久美子 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科

28 【作成委員】(五十音順)

29 井ノ口 卓彦 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 遺伝子診療科（認定遺伝カウンセラ
30 ー）

31 岩朝 勤 近畿大学 医学部 腫瘍内科

32 扇田 信 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 腫瘍内科

33 大西 舞 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科

34 鹿股 直樹 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 病理診断科

35 北川 大 国立国際医療研究センター病院 乳腺内分泌外科

36 久保田 一徳 獨協医科大学埼玉医療センター 放射線科

37 下村 昭彦 国立国際医療研究センター病院 乳腺・腫瘍内科

38 鈴木 美慧 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 遺伝診療部（認定遺伝カウンセラー）

39 竹井 淳子 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科

40 谷川 道洋 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 婦人科

41 田村 宜子 虎の門病院 乳腺・内分泌外科

42 中津川 智子 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 外科（乳腺）

- 1 村上 郁 順天堂大学附属練馬病院 乳腺外科
- 2 森 弘樹 東京医科歯科大学医科学・大学院 医歯学総合研究科(医学系) 形成・再建外科学
- 3 山内 智香子 滋賀県立総合病院 放射線治療科
- 4 【SR 委員】(五十音順)
- 5 足立 未央 東京医科歯科大学 プレストセンター 乳腺外科
- 6 安達 聡介 新潟大学 医学部 産科婦人科学教室
- 7 石塚 由美子 順天堂大学 医学部 乳腺腫瘍学講座
- 8 犬塚 真由子 昭和大学 医学部 乳腺外科(認定遺伝カウンセラー)
- 9 井ノ口 卓彦 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 遺伝子診療科(認定遺伝カウンセラー)
- 10
- 11 牛草 健 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 病理診断科
- 12 大西 舞 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科
- 13 金子 景香 公益財団法人がん研究会 有明病院 臨床遺伝医療部(認定遺伝カウンセラー)
- 14 佐々木 律子 順天堂大学 医学部 乳腺腫瘍学講座
- 15 鈴木 瞳 一宮西病院 乳腺外科・内分泌外科
- 16 仙波 遼子 順天堂大学 医学部 乳腺腫瘍学講座
- 17 土田 寧恵 昭和大学 医学部 外科学講座 乳腺外科学部門
- 18 中津川 智子 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 外科(乳腺)
- 19 中山 可南子 mammaria tachikawa
- 20 奈良 美也子 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 外科(乳腺)
- 21 森 清 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床検査科・病理診断科
- 22 和田 朝香 札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座
- 23
- 24 ●卵巣癌領域
- 25 【統括委員】
- 26 岡本 愛光 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座
- 27 【領域リーダー】
- 28 織田 克利 東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部
- 29 【作成委員】(五十音順)
- 30 小林 佑介 筑波大学 医学医療系 産婦人科学
- 31 竹原 和宏 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 婦人科
- 32 谷川 道洋 地方独立行政法人東京都立病院機構 がん・感染症センター都立駒込病院 婦人科
- 33 津田 均 防衛医科大学校 医学教育部医学科 病態病理学
- 34 野村 秀高 公益財団法人がん研究会 有明病院 婦人科
- 35 原野 謙一 国立がん研究センター東病院 先端医療科/腫瘍内科
- 36 矢内原 臨 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座
- 37 横山 良仁 弘前大学大学院 医学研究科 産科婦人科学講座
- 38 吉原 弘祐 新潟大学 医学部 産科婦人科学教室
- 39 【SR 委員】(*取りまとめ役, 以下五十音順)
- 40 関根 正幸* 琉球大学大学院 医学研究科 女性・生殖医学講座
- 41 安達 聡介 新潟大学 医学部 産科婦人科学教室
- 42 阿部 彰子 公益財団法人がん研究会 有明病院 婦人科
- 43 飯田 泰志 獨協医大埼玉医療センター 産婦人科

- 1 大澤 有姫 大館市立総合病院 産婦人科
- 2 金子 実基子 東京慈恵会医科大学附属病院 遺伝診療部（認定遺伝カウンセラー）
- 3 川畑 絢子 東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座
- 4 坂井 美佳 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 婦人科
- 5 志鎌 あゆみ 筑波大学 医学医療系 産婦人科学
- 6 鈴木 理絵 防衛医科大学校 医学教育部医学科 産婦人科学
- 7 中島 裕理 国立がん研究センター東病院 先端医療科/腫瘍内科
- 8 中村 康平 慶応義塾大学 医学部 腫瘍センターゲノム医療ユニット
- 9 西野 幸治 新潟大学 医学部 産科婦人科学教室
- 10 原田 佳奈 東京慈恵会医科大学附属病院 遺伝診療部（認定遺伝カウンセラー）
- 11 本城 晴紀 東京大学医学部附属病院 女性外科
- 12 増田 健太 慶応義塾大学 医学部 産婦人科学教室
- 13 松村 由紀子 弘前大学大学院 医学研究科 産婦人科学講座
- 14 山本 弥寿子 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 遺伝性がん診療科
- 15
- 16 ●遺伝・前立腺癌・膀胱癌・皮膚癌領域
- 17 【統括委員】
- 18 平沢 晃 岡山大学学術研究院 医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野 臨床遺伝子医療学
- 19 【領域リーダー】
- 20 吉田 玲子 埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科
- 21 【作成委員】（五十音順）
- 22 井本 逸勢 愛知県がんセンター研究所 所長
- 23 岩崎 基 国立がん研究センター がん対策研究所 疫学研究部
- 24 植木 有紗 公益財団法人がん研究会 有明病院 臨床遺伝医療部
- 25 浦川 優作 神戸市立医療センター中央市民病院 遺伝センター（認定遺伝カウンセラー）
- 26 小川 千加子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室
- 27 小坂 威雄 慶応義塾大学 医学部 泌尿器科学教室
- 28 古庄 知己 信州大学 医学部 遺伝医学教室
- 29 佐々木 愛子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 産科
- 30 鈴木 美慧 学校法人聖路加国際大学 聖路加国際病院 遺伝診療部（認定遺伝カウンセラー）
- 31 田辺 記子 埼玉医大総合医療センター ゲノム診療科（認定遺伝カウンセラー）
- 32 徳富 智明 岩手医科大学 医学部 臨床遺伝学科
- 33 蓮見 壽史 横浜市立大学附属病院 泌尿器科
- 34 八田 尚人 富山県立中央病院 皮膚科・遺伝診療科
- 35 松林 宏行 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科
- 36 森實 千種 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
- 37 山本 英喜 岡山大学学術研究院 医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野 臨床遺伝子医療学
- 38 渡邊 尚文 福島県立医科大学 医学部 産科・婦人科学講座
- 39 【SR 委員】（五十音順）
- 40 伊藤 悠亮 横浜市立大学附属病院 泌尿器科
- 41 岡田 真央 国立がん研究センター中央病院 先端医療科
- 42 河原 崇司 横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科
- 43 松本 一宏 慶応義塾大学 医学部 泌尿器科学教室

1 安水 洋太 慶応義塾大学 医学部 泌尿器科学教室
2 善浪 佑理 国立がん研究センター中央病院 消化管内科

3
4 ●用語集

5 二川 摩周 岡山大学病院 臨床遺伝子診療科

6
7 ●推奨決定会議投票メンバー（五十音順）

8 有田 美和 筑波大学附属病院 遺伝子診療部（認定遺伝カウンセラー）
9 大川 恵 学校法人聖路加国際大学看護学研究科（遺伝看護専門看護師）
10 塩崎 八恵子 患者市民代表者（当事者）
11 土居 工 患者市民代表者（当事者）
12 深野 智華 岡山大学附属病院 臨床遺伝子医療学（認定遺伝カウンセラー）
13 松井 亜矢子 患者市民代表者（当事者）

14
15 ●外部評価委員（五十音順）

16 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 准教授
17 市川 智彦 千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学 教授
18 海野 倫明 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座消化器外科学分野 教授
19 コール キャシー ミツコ（キャシー松井）
20 MPower Partners, ゼネラル・パートナー
21 戸崎 光宏 相良病院 放射線科 主任部長
22 中川 圭 NPO 法人乳がん患者友の会きらら 理事長
23 村上 好恵 東邦大学看護学部 がん看護学研究室 教授
24 桃沢 幸秀 理化学研究所 生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム チームリーダー
25 吉田 雅博 公益社団法人日本医療機能評価機構(Minds)客員研究主幹/国際医療福祉大学 医学部消化器外科学教室

26
27 ●外部評価団体

28 一般社団法人日本人類遺伝学会
29 一般社団法人日本乳癌学会
30 公益社団法人日本産科婦人科学会

31
32 **6. 対象集団の価値観や希望への配慮**

33 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、
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 反映した。

40
41 **7. 想定されるガイドライン利用者**

42 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

1 医，皮膚科医，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，
2 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
3 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
4 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
5 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
6 作成されたガイドラインである。ぜひ，HBOC 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
7 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

10 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（日本医学図書館協会）と東京慈恵会
11 医科大学学術情報センター阿部信一氏（日本医学図書館協会）に行っていた。前版は 2019 年
12 以前の論文を対象としてエビデンス総体を作成したため，本版では前版作成以降に出版された文献を追
13 加する方針とした。検索データベースおよび遡及検索年代は PubMed（2020～2022 年），医中誌（2020
14 ～2022 年）および The Cochrane Library（Cochrane Database Systematic Review）を用いた。検索キー
15 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

18 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〉

20 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
21 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
22 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〉

24 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
25 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
26 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
27 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

30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 （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
36 イアスの評価を行い，エビデンスの強さを決定した。

37 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
38 作成した。

39 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

1 イン作成チームは関与しなかった。

2

3 11. 推奨決定会議と推奨作成

4 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、ガイドライン作成委員のうち各領域リ
5 ーダーの医師 3 名が参加した。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 2 名、
6 当事者の立場の代表者 3 名にも加わっていただいた。

7 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
8 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。

9 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
10 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。

11

12 基準 1. 問題の優先度

13 基準 2. 望ましい効果

14 基準 3. 望ましくない効果

15 基準 4. エビデンスの確実性

16 基準 5. 価値観

17 基準 6. 効果のバランス

18 基準 7. 費用対効果

19 基準 8. 容認性

20 基準 9. 実行可能性

21

22 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
23 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
24 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」
25 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
26 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
27 た。

28 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
29 考資料とした。

30

31 12. 推奨提示にあたっての考慮

32 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
33 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
34 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、
35 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、
36 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
37 ことにした。

38 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
39 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

1 奨が決定されたことを明示した。

2

3 13. 外部評価

4 外部評価委員と関連学会から外部評価を受けた。また当機構ホームページでパブリックコメントを募
5 集した。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。

6

7 14. 改定手続き

8 本ガイドライン自体が改訂版である。次回改訂は 2028 年を目標としている。

9

10 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

11 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
12 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
13 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
14 となっている。

15 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
16 イ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
17 し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。

18 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
19 推奨している検査、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
20 HBOC 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
21 覧」から閲覧可能である。

22 本ガイドラインは刊行後、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より自由に閲覧可
23 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。

24

25 16. モニタリング・監査の基準

26 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
27 を行い、次回改訂の際の参考にする。

28

29 17. ガイドライン作成にあたっての資金提供者

30 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から提供されている。
31 資金提供者である日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構はガイドラインの内容に影響を与えていない。

32

33 18. 利益相反

34 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
35 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
36 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）

37

本ガイドラインで用いる用語の解説

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

狭義には *BRCA1* あるいは *BRCA2* (*BRCA1/2*) の生殖細胞系列病的バリエントに起因する乳癌・卵巣癌，さらには前立腺癌・膵癌等の易罹患性症候群であり，広義には *BRCA1/2* 以外の易罹患性に関わる複数の遺伝子に起因するものを含む場合がある。がんの発症・未発症を区別しない概念である。

BRCA 遺伝学的検査

HBOC の診断のために *BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列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。

多遺伝子パネル検査（mult-igene panel testing）

複数の遺伝子の病的バリエントを網羅的に解析することで，個人の遺伝的なリスクを推定するための検査。本ガイドラインでは特に，がんの発症に関わる生殖細胞系列病的バリエントを検出する検査を示す。

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。従来，（病的）変異と呼ばれていたものは病的バリエントと称される。バリエントの中には病的意義があるもの，個人差として分類できるもの（多型），病的意義が不明なもの（VUS：次頁参照）等が含まれる。

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）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/AMP* 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，臨床情報等を含めて総合的に検討する。特に，生殖細胞系列に病的バリエントを認める場合は germline pathogenic variant (GPV) と呼ぶ。

* ACMG：American College of Medical Genetics, AMP：Association of Molecular Pathology

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

わが国では「保因者」という用語が常染色体潜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するもの，生涯にわたって表現型を示さない人を指す場合に用いられてきた。HBOC をはじめとした常染色体顕性遺伝形式の遺伝性腫瘍は成人-高齢発症の場合もあり，「保因者」という用語が，今後表現型を示さないという誤解を避けるため，ここでは「病的バリエント保持者」とする。

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等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ものは「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は「二次的所見」と呼ばれてきた。一

1 方で「二次的」という言葉を用いることが適切かどうかという議論がある。本ガイドラインでは、がん
2 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ーションを Germline
3 Findings と呼ぶ。

5 **PGPV (presumed germline pathogenic variant)**

6 生殖細胞系列由来であることが推定される病的バリエーション。がんゲノム医療のように腫瘍組織や血液
7 循環腫瘍 DNA (ctDNA) のみを検体とした解析の結果から、生殖細胞系列由来であることが推定され
8 る場合に用いられる。

10 **VUS (Variant of uncertain significance)**

11 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
12 アント。将来的に結果の解釈が変更となる可能性がある。結果の解釈が変更された場合は、検査会社か
13 ら追加レポートが発行される可能性があるため、検査対象者と再度連絡を取れる（リコンタクト）体制
14 を整える必要がある。

16 **Inconclusive**

17 検査の技術的な限界などが原因で、検査結果や臨床的意義が判断できないバリエーション。解釈が変更さ
18 れる可能性がある。特定の治療薬選択の適応とはならない（BRACAnalysis の場合）

20 **Special Interpretation**

21 現在の分類基準（ACMG/AMP のガイドラインなど）では、判定が難しいバリエーション。タンパク質の
22 機能には影響を及ぼすが、疾患発症率（浸透率）が低いものを示す。特定の治療薬選択の適応とはなら
23 ない（BRACAnalysis の場合）。

25 **浸透率 (penetrance)**

26 ある年齢までに表現型（観察可能な特徴や形質）が出現する率。

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

29 事前評価で卵管・卵巣にがんの存在の可能性が少ないと判断した状況のもと、卵巣癌のがん発症リス
30 ク低減のために両側卵管・卵巣を摘出する術式を指す。

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

33 事前評価で乳房にがんの存在がないと判断された状況で、乳癌の発症リスク低減のために乳房を切除
34 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
35 reducing mastectomy : CRRM）および乳癌の未発症者が両側の乳房を切除する両側リスク低減乳房切
36 除術（bilateral risk reducing mastectomy : BRRM）がある。

38 **サーベイランス**

39 ここでは、遺伝性腫瘍関連遺伝子の病的バリエーション保持者に対し、がんのハイリスク臓器に対してき
40 め細かく計画的に検査を行うためのがん予防策を指す。対策型の検診とは概念が異なる。

1 **クライアント**

2 ここでは、遺伝カウンセリングの来談者を指す。遺伝学的検査未施行者やがんの未発症者を含めた血
3 縁者、家族等の関係者も包括する。

4

5 **遺伝カウンセリング（Genetic Counseling）**

6 遺伝カウンセリングは、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
7 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。このプロセスには、1.疾患
8 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、マネージメ
9 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
10 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。”

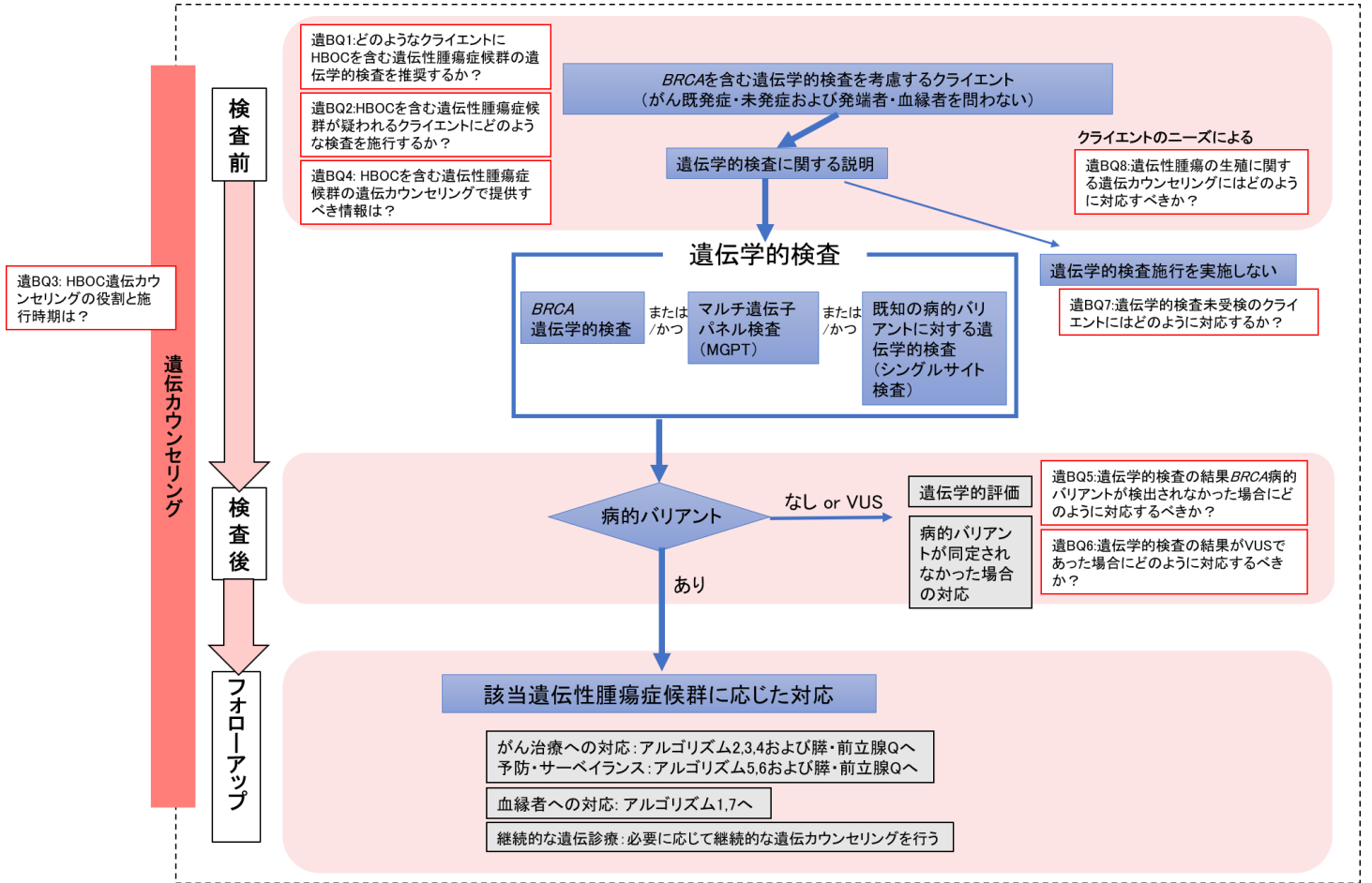
11 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2022年）

重要臨床課題・診療アルゴリズム

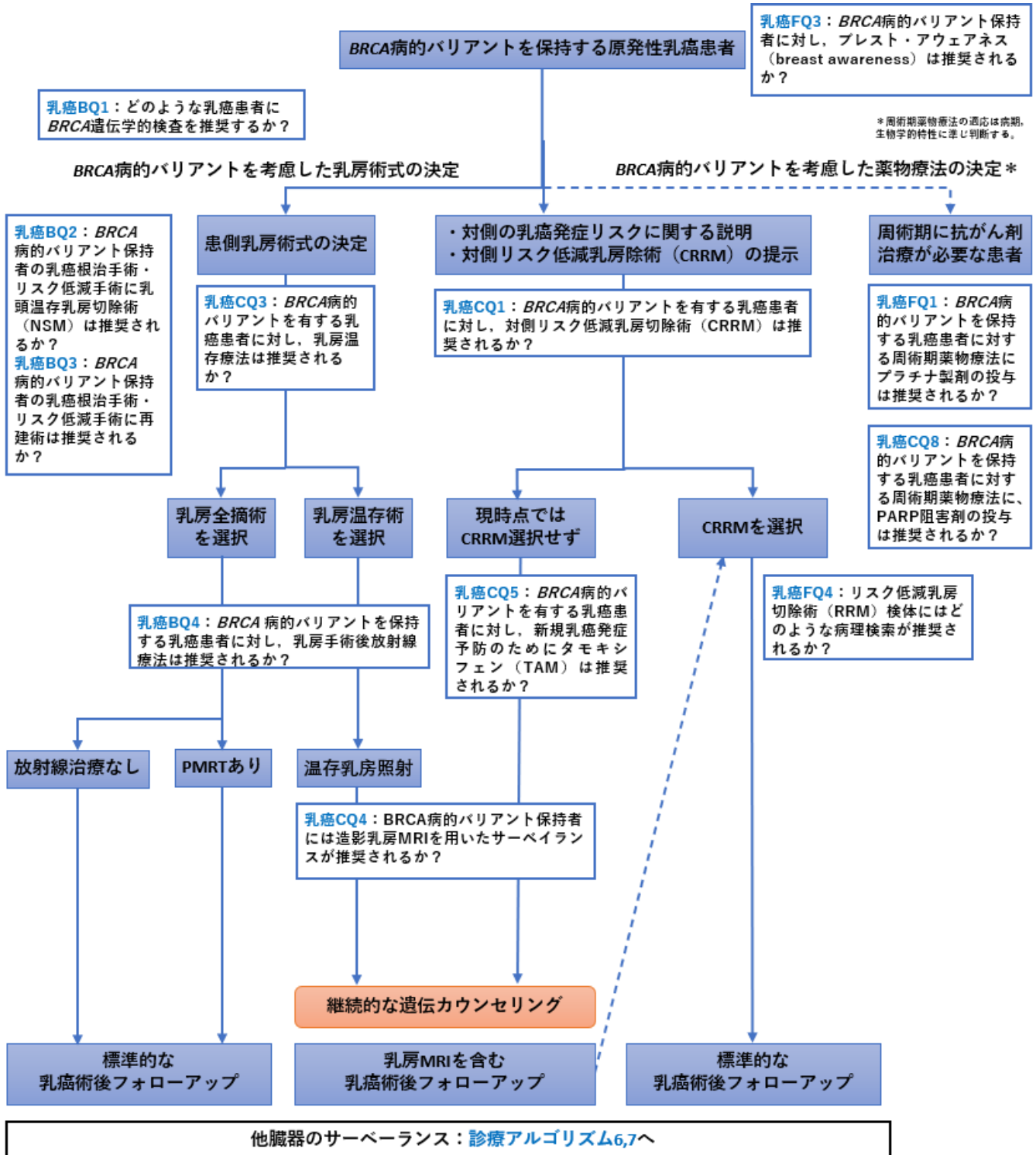
重要臨床課題

- 1 : HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査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* 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* 病的バリエントを考慮した手術不能または転移・再発乳癌の診療
- 4 : *BRCA* 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* 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* 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* 病的バリエントを保持するがん未発症者へのマネジメント
- 8 : *BRCA* 病的バリエント保持者におけるヘルスケア

診療アルゴリズム 1 : HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査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

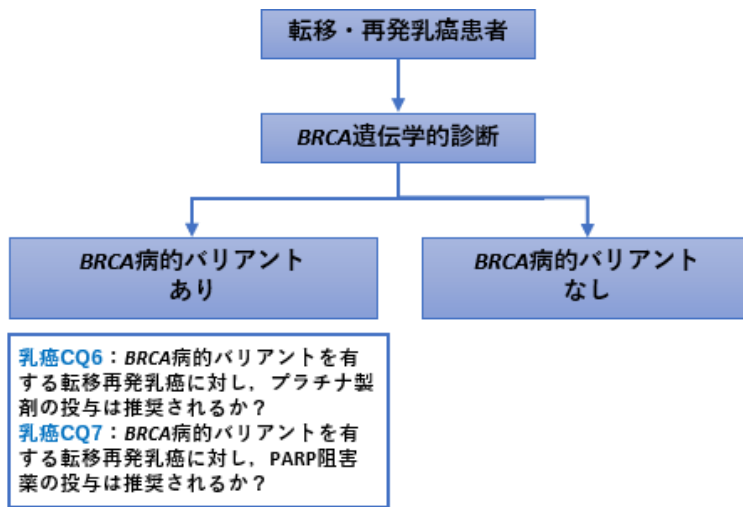


診療アルゴリズム 2 : BRCA病的バリエントを保持する原発性乳癌患者に対する診療（卵巣癌未発症）

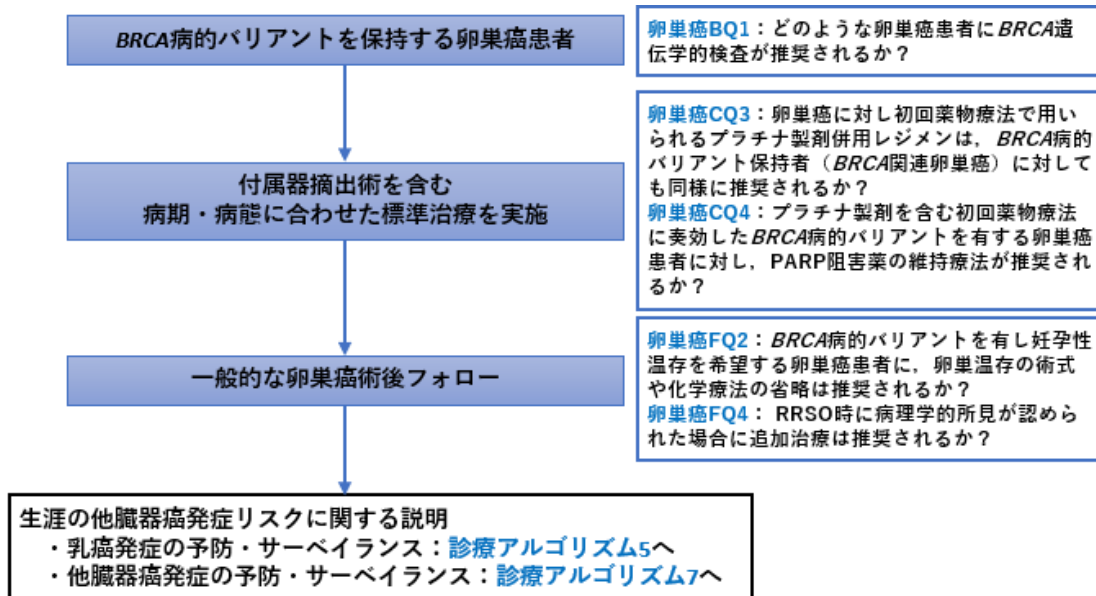


— 診療の流れ
- - - 将来的な選択肢

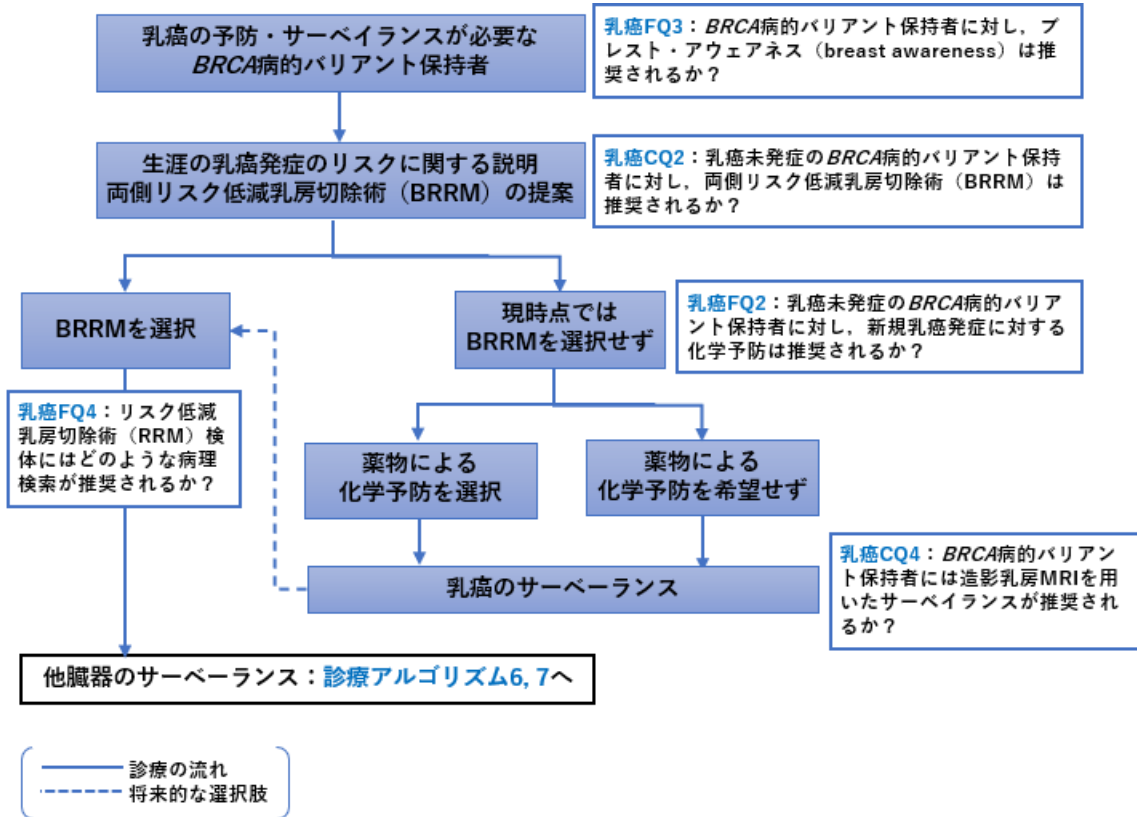
診療アルゴリズム 3 : BRCA 病的バリエントを考慮した手術不能または転移・再発乳癌の診療



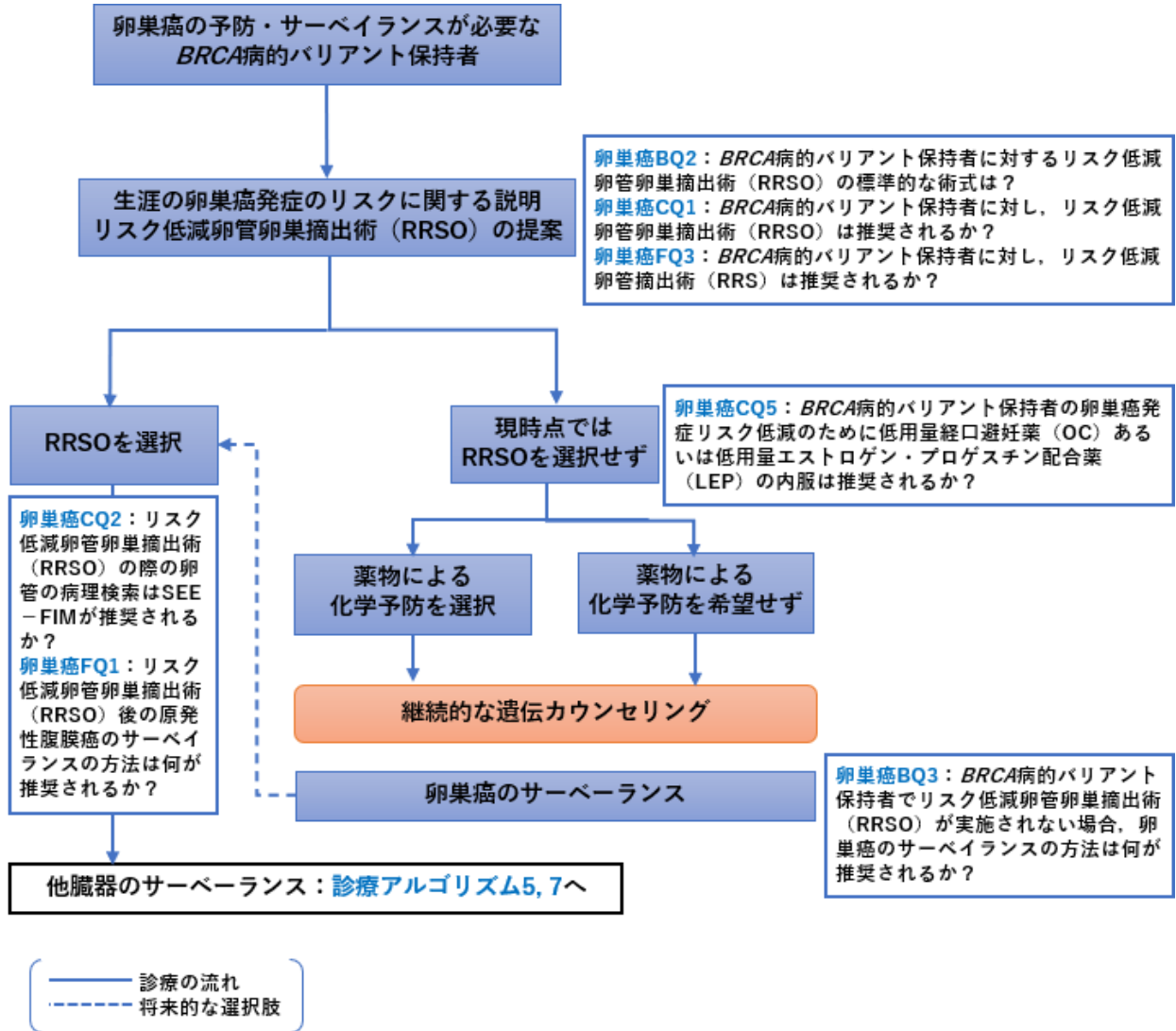
診療アルゴリズム 4 : BRCA 病的バリエントを保持する卵巣癌患者に対する診療（他臓器癌未発症）



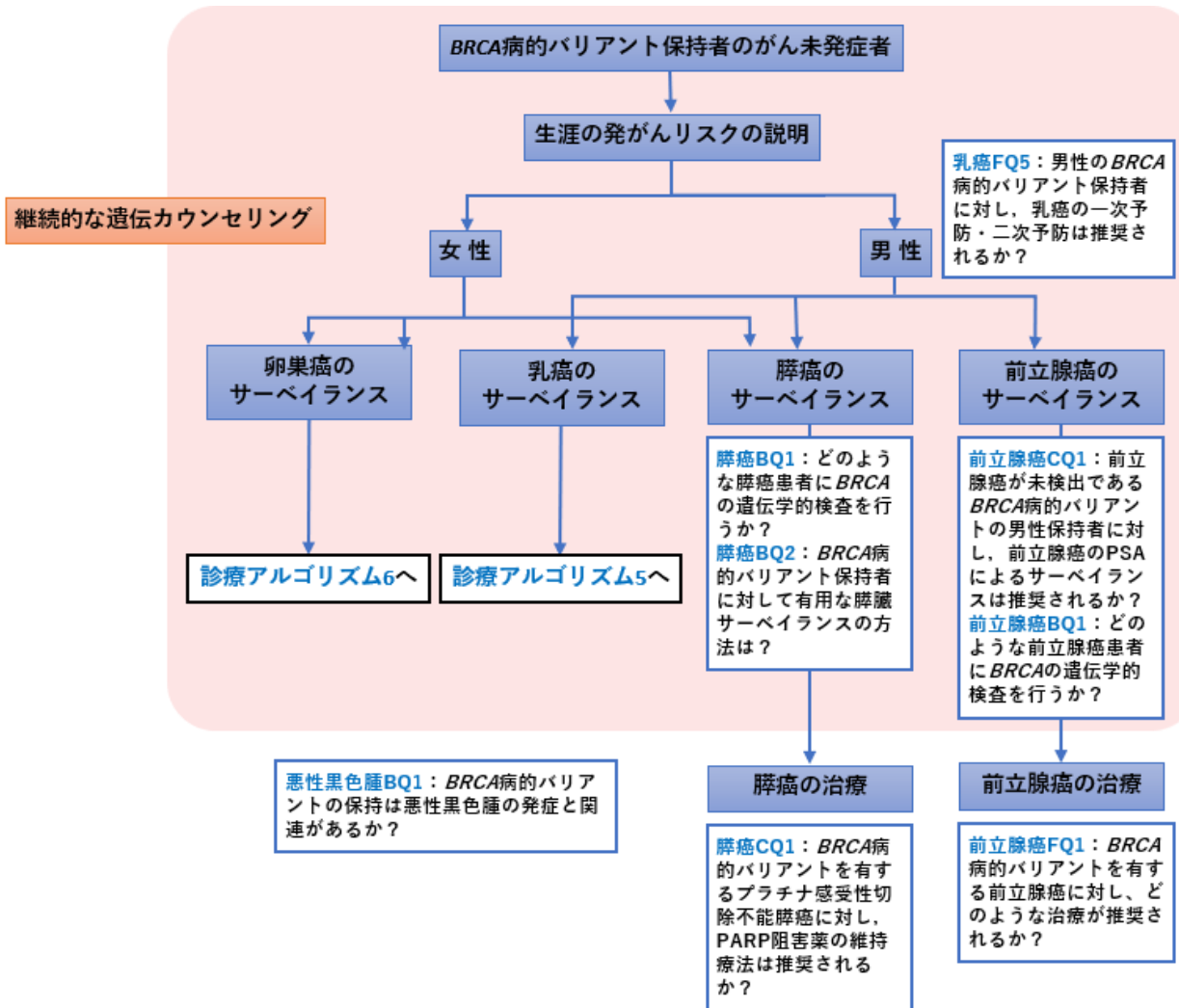
診療アルゴリズム 5：乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対する乳癌の予防・サーベイランス



診療アルゴリズム 6： 卵巣癌未発症の *BRCA* 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



診療アルゴリズム 7 : BRCA 病的バリエントを保持するがん未発症者へのマネジメント



8 : BRCA 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 病的バリエント保持者に対し、ホルモン補充療法（HRT）は推奨されるか？
- 総論3: 環境要因等で BRCA 病的バリエント保持者のがんの発症に関与する因子は何か？
- 乳癌FQ3: BRCA 病的バリエント保持者に対し、ブレストアウェアネス（breast awareness）は推奨されるか？
- 乳癌FQ6: BRCA1 病的バリエントを保持する乳癌患者で居次期防がある場合に、受精卵や卵子の凍結は許容されるか？

I. 総論

総論 1

遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）の概要

1 遺伝性乳癌卵巣癌とは

1.1 定義

遺伝性乳癌卵巣癌（Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC）は狭義には *BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列の病的バリエーション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り、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式を示す。*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おり、広義の遺伝性乳癌卵巣癌とすることもある。将来、これらの遺伝子病的バリエーション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。最近では遺伝子毎にがん発症リスクが異なることが解明され、遺伝性乳癌卵巣癌と呼称するよりも、「*BRCA1/2* 関連腫瘍」などのように、遺伝子毎に定義されることもある。近年の遺伝性腫瘍に関する知見の蓄積やマルチ遺伝子パネル検査の発展を踏まえると、*BRCA1/2* に限定せず広く遺伝性乳癌や卵巣癌の原因遺伝子を HBOC として取り扱う傾向がある¹⁾。

ただし本ガイドラインでは HBOC の代表的な遺伝子である *BRCA1/2* を中心に扱うことから、注記されない限りは「生殖細胞系列に *BRCA1/2* 病的バリエーションを保持する場合に HBOC として取り扱う」ことを前提に、男女、発症者・未発症者の別なく HBOC と呼称することとする。

1.2 *BRCA1/2* の歴史

家系内に乳癌や卵巣癌を好発する家系が存在することから、がん発症と遺伝要因についての関連は 19 世紀から示唆されていた。1990 年代に入り、連鎖解析の手法を用いて Mary-Claire King らにより家族性乳癌家系における原因遺伝子座が 17q21 にマッピングされ²⁾、1994 年に Miki らが *BRCA1* 遺伝子を単離した³⁾。1994 年には Wooster らが連鎖解析を用いて *BRCA1* に連鎖しない家族性乳癌の原因遺伝子座を 13q12-q13 にマッピングし⁴⁾、2015 年に *BRCA2* 遺伝子として単離した⁵⁾。

BRCA1/2 遺伝子の単離から約 20 年の間に HBOC 診療は飛躍的に発展し、リスク低減手法や分子標的薬の開発、血縁者診断に至る一連の方策が日常診療において実践されている。

本邦における *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者の検討については、2008 年 Sugano らの 135 人を対象とした多施設共同研究⁶⁾、2015 年 Nakamura らの 260 人を対象とした他施設共同研究⁷⁾を経て、日本 HBOC コンソーシアムが 2015 年から HBOC 登録事業を開始し Arai らが 2018 年には 830 家系のデータ解析結果を報告した⁸⁾。日本 HBOC コンソーシアムは 2019 年に日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC) に発展し、現在も登録事業を継続中である。(2024 年〇月現在、登録者〇名)

1.3 原因遺伝子の分子生物学的特徴

BRCA1 と *BRCA2* 以外にも遺伝性乳癌卵巣癌に関わる疾患関連遺伝子が報告されている。それぞれ

1 の遺伝子毎に発症リスクの差などの特徴を理解し診療することが望まれる。さらには同一遺伝子上の病的
2 的バリエーション部位毎に病態に関連した特徴が、genotype-phenotype として今後解明される可能性もある。

3 1.3.1 *BRCA1*

4 *BRCA1* は染色体 17q21 に位置する全長約 110kb の巨大な遺伝子であり、22 個のエクソン (exon)
5 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 が最も大きい。*BRCA1* の
6 ヒト mRNA の大きさは 7.1kb で、精巣で強く発現しているが、ほぼすべての臓器に発現がみられる。
7 *BRCA1* 産物は 1,863 個のアミノ酸からなる。N 末端側には RING フィンガー構造が存在してユビキチ
8 ンリガーゼ活性を有する。また中央部には PALB2 との結合領域 coiled-coil ドメインがあり、PALB2 を
9 介して BRCA2 と結合する。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
10 広くみられる BRCT ドメインが 2 つ存在する。

11 *BRCA1* の基本的な機能は主に DNA 恒常性の維持である。DNA 二本鎖切断の相同組み換え修復に関
12 わる他、チェックポイント機能により細胞周期を制御したり、多くの転写因子の補助因子として機能す
13 る。また、細胞死 (アポトーシス) を制御して細胞増殖にも関与している³⁾。

14 *BRCA1* 病的バリエーション保持者の頻度は各癌腫で異なる (遺伝 BQ2 参照) Momozawa らによると本
15 邦における非がんコントロール集団において *BRCA1* 病的バリエーション保持者は 0.04% の頻度とされてい
16 る⁹⁾。

17 1.3.2 *BRCA2*

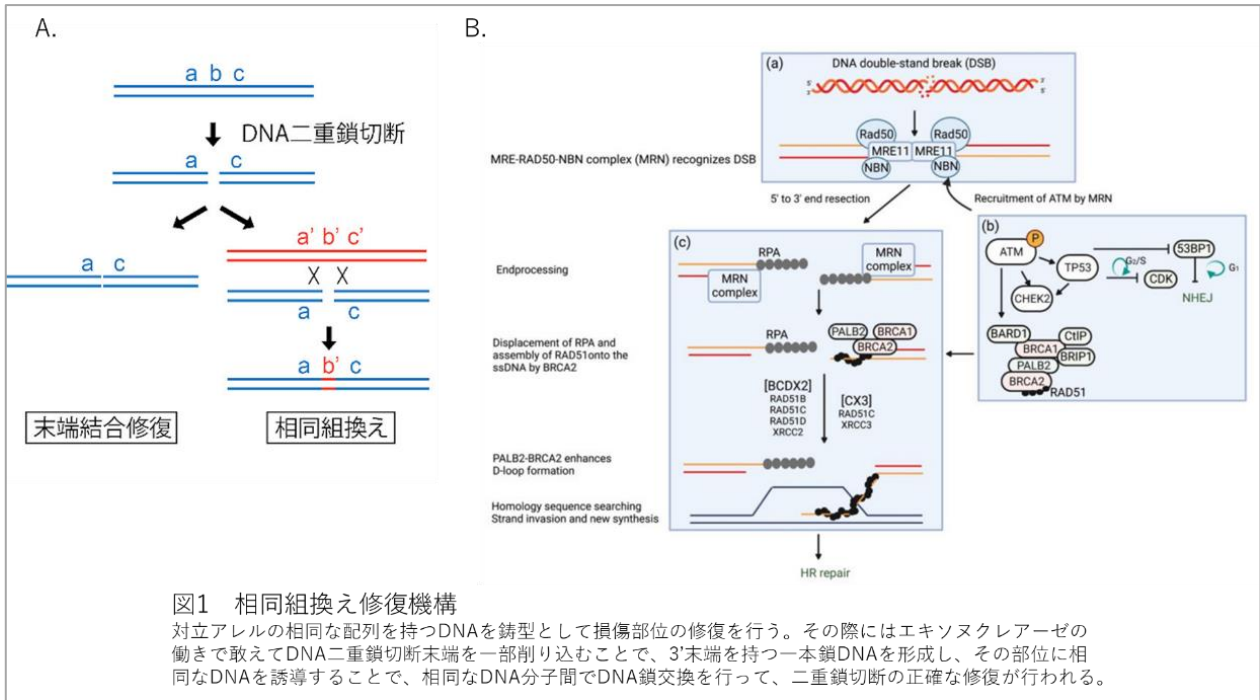
18 *BRCA2* は染色体 13q12-13 に位置し、全長は約 85kb に及び、27 個の exon よりなる⁵⁾。*BRCA1* と同
19 様にコーディング領域は exon2 の途中から始まる。exon11 が極めて大きい。が、*BRCA1* との間には相同性
20 はない。遺伝子産物は 3,418 個のアミノ酸をコードする 384kDa の巨大な核内タンパクである。

21 *BRCA2* の機能は主に DNA 二本鎖切断時の相同組み換え修復である。また、*BRCA2* は Fanconi (フ
22 ァンコニ) 貧血の原因遺伝子でもあり、相補遺伝子群の中の *FANCD1* として知られており、両アレル
23 の欠失が Fanconi 貧血をきたす。この場合は常染色体劣性の遺伝形式を示す。

24 *BRCA2* 病的バリエーション保持者の頻度は各癌腫で異なる (遺伝 BQ2 参照) Momozawa らによると
25 本邦における非がんコントロール集団において *BRCA2* 病的バリエーション保持者は 0.17% の頻度とされ、
26 *BRCA1* よりも多く推定される⁹⁾。

27 1.3.3 相同組換え修復 (homologous recombination; HR) 関連遺伝子

28 遺伝性乳癌や卵巣癌の発症リスクと関連する広義の HBOC 原因遺伝子として相同組換え修復
29 (homologous recombination; HR) 関連遺伝子が挙げられる。HR は DNA 損傷修復機構の一つで DNA
30 二本鎖切断を修復する仕組みである (図 1A)。DNA 損傷で二本鎖切断が起きた際、正確な遺伝情報を
31 復元することを目的に、対立アレルの相同な配列を持つ DNA を鋳型として損傷部位の修復を行う方法
32 が HR と呼ばれる。その際にはエキソヌクレアーゼの働きで敢えて DNA 二重鎖切断末端を一部削り込
33 むことで、3'末端を持つ一本鎖 DNA を形成し、その部位に相同な DNA を誘導することで、DNA 分子
34 間で DNA 鎖交換を行って、二重鎖切断の正確な修復を行う機序である。



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

この際、DNAヌクレアーゼ複合体であるMRE11-RAD50-NBS1 (MRN)は1本鎖DNAへの削り込みに関わる(図1B)。そしてMRN複合体はDNA修復部位にATMを誘導し、BRCA1-PALB2-BRCA2複合体を中心とするHRが開始され、HR過程にはBARD, BRIP1, CHEK2, RAD51C, RAD51Dなどの様々な分子に関わり、これらを総称してHR関連遺伝子と呼ばれることがある。BRCA1/2以外の遺伝性乳癌卵巣癌関連遺伝子がHBOCと同様の腫瘍発症リスクを有することが、HRに関連する分子作用機序から説明される。

1.3.4 その他

遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子として、BRCA1/2やHR関連遺伝子以外にも様々な遺伝性腫瘍症候群が知られている(表1)。遺伝性乳癌に関しては、TP53, PTEN, STK11, CDH1など、遺伝性卵巣癌に関してはTP53, PTEN, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAMなどが挙げられ、近年臨床に導入されつつある多遺伝子パネル検査(multigene panel testing: MGPT)には対象遺伝子として含まれることが多い。

表1 遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子の一部

	遺伝子	症候群	関連腫瘍
HBOC（狭義）	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	遺伝性乳癌卵巣癌	乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌、悪性黒色腫など
HR関連遺伝子	<i>PALB2</i> , <i>BARD</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> など	—	乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌など
その他	<i>TP53</i>	Li Fraumeni症候群	乳癌、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質癌など
	<i>PTEN</i>	PTEN過誤腫症候群/Cowden症候群	乳癌、子宮内膜癌、甲状腺濾胞癌、消化管過誤腫など
	<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers症候群	消化管過誤腫、乳癌、膵癌、子宮頸部腫瘍、卵巣悪性腫瘍、肺癌、精巣腫瘍など
	<i>CDH1</i>	遺伝性びまん型胃癌	びまん型胃癌、乳癌
	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i>	リンチ症候群	大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、小腸癌、胆道癌、膵癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍、皮脂腺腫瘍など

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

2 遺伝性乳癌卵巣癌の診断

2.1 遺伝学的検査手法と特徴

従来の *BRCA1/2* 遺伝子を対象とした遺伝学的検査は、約 2~7 mL の末梢血採血を行い白血球より DNA を抽出し、2 つの遺伝子配列の変化の有無を解析し、病的バリエントが検出された場合に HBOC と確定診断される。遺伝学的検査の際は exon および exon-intron 境界領域を含む DNA 配列について調べる PCR ダイレクトシーケンス（PCR-direct sequence）法および MLPA（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification）法を用いて行うのが一般的であるが、検査会社ごとに解析方法の差異があり詳細は各検査会社の解析手法を参照する必要がある。近年の MGPT をはじめとする遺伝学的検査では、次世代シーケンサーを用いた解析が主流である。PCR ダイレクトシーケンス法は exon および exon-intron 境界領域の塩基置換、数塩基程度の欠失や重複等を解析する。MLPA 法は exon 単位の遺伝子再構成の有無を診断する。日本人では MLPA により診断可能な病的バリエントは全病的バリエントの 5%以下で頻度は低いが、exon 単位の欠失等を否定するために実施しておく必要がある¹⁰⁾。

遺伝学的検査結果を血縁者診断に用いる場合、病的バリエントと報告された発端者の解析結果に基づいて、発端者の病的バリエントと同じバリエントを、血縁者が保持するかどうかを判断するための検査はシングルサイト検査と呼ばれることが多い。シングルサイト検査では発端者の遺伝学的診断に至った方法と同一の手法で解析することが、発端者検体を positive control として検査精度管理上真の陽性、真の陰性を判定する上で望ましい。また、発端者の遺伝学的診断が行われた検査解析手法を理解した上で、単一バリエントを解析するのか、広い領域を対象とした MLPA 法での解析が必要なのか、あるいは遺伝子全体のフルシーケンスを含む解析を選択するのか、確認の上で血縁者診断を行うことが肝要である。

2.2 保険診療における *BRCA1/2* 遺伝子検査

本邦における *BRCA1/2* 遺伝学的検査は、BRACAnalysis 診断システム検査による「*BRCA1/2* 遺伝子

1 検査」として、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ [poly (ADP-ribose) polymerase : PARP] 阻害
2 薬 (オラパリブ) のコンパニオン診断として保険収載され、保険点数 20,200 点が算定されるようにな
3 った。従来、遺伝子配列を精査する検査手法は遺伝学的検査と呼称されるが、この検査は保険収載時
4 「BRCA1/2 遺伝子検査」として登録されており、本ガイドラインでも記載は保険収載名に倣うことと
5 する。

6 本邦における BRCA 遺伝学的検査をコンパニオン診断とすることは、はじめに 2018 年 7 月に「がん
7 化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能または再発乳癌」、続いて 2019 年
8 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
9 「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
10 癒切除不能膀胱癌におけるプラチナ系抗がん剤を含む化学療法後の維持療法」として適応拡大し、2022
11 年 8 月には、「BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」を
12 効能・効果として追加承認された。卵巣癌領域ではプラチナ製剤感受性再発卵巣癌の維持療法として、
13 BRCA1/2 病的バリエーションの有無に関わらず PARP 阻害薬の投与対象が拡大されている。本疾患をとり
14 まく状況は日進月歩であり、診療に際しては最新の情報に留意した情報収集が望まれる。

15

16 一方、HBOC 診断後の医学的介入を目的とした BRCA1/2 遺伝子検査も 2020 年 4 月からは一部の乳
17 癌患者およびすべての卵巣癌患者に一部保険収載された。BRCA1/2 病的バリエーション保持が確認された
18 乳癌、卵巣癌患者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)
19 とリスク低減乳房切除術 (Risk reducing mastectomy: RRM) が保険適用となり、同じタイミングでリス
20 ク低減手術を受ける選択をしない BRCA1/2 病的バリエーション保持者に対し、早期発見を目的としたサー
21 ベイランスも一部保険適用となった。ただし、保険診療での対象者は限定的であり、対象癌腫が限られ
22 ることや未発症者を対象としていない点は、HBOC 診断に基づいた適切な医学的管理の実施についての
23 課題である。(詳細は各論)

24

25 2.3 多遺伝子パネル検査 (multigene panel testing: MGPT)

26 BRCA1/2 遺伝子に病的バリエーションを認めなかった症例について、既往歴・家族歴などによる詳細な
27 遺伝学的アセスメントでその他の遺伝性腫瘍の可能性を十分に吟味することなく、看過してしまう場面
28 が危惧される。既往歴・家族歴などの患者背景に応じて、表 1 に示すような BRCA1/2 以外の遺伝性腫
29 瘍関連遺伝子について検索が推奨される症例もある。そのような場合に現在は単一の遺伝性腫瘍症候群
30 を念頭に置いた遺伝学的検査を行うよりも、複数の遺伝性腫瘍関連遺伝子を包含した MGPT を行うこ
31 とが一般的に使用されている (BQ2 参照)。

32

33 2.4 組織検体を用いた解析

34 近年、腫瘍組織検体のがん遺伝子解析に基づく治療戦略構築が実臨床に導入されている。本邦におい
35 ても 2019 年 6 月に、がん個別化医療のための遺伝子解析として「がん遺伝子パネル検査」が保険収載
36 された。また、2021 年 1 月より myChoice 診断システムが、相同組換え修復欠損 (HRD) および腫瘍
37 組織から抽出したゲノム DNA 中の BRCA1 又は BRCA2 遺伝子変異を検出する PARP 阻害薬のコンパ
38 ニオン診断として用いられている。

39 がん遺伝子パネル検査本来の目的以外で発見される生殖細胞系列の所見は、germline findings と呼ば
40 れる。がん遺伝子パネル検査で、遺伝性腫瘍の発症に関連した生殖細胞系列の遺伝子の変化などが二次

1 的に見つかる可能性は 5～15%程度あると報告されている¹¹⁾。

2 卵巣癌領域で用いられる myChoice 診断システムは組織検体のみを用いた解析であるため，germline
3 由来の *BRCA1/2* 病的バリエーションの有無は確定ではない。

4 このように germline findings として生殖細胞系列に遺伝性腫瘍関連遺伝子が検出された場合，コンパ
5 ニオン検査を受けた患者本人の治療選択に活用できる場面もある。あるいは患者本人の治療に直接役立
6 てられずとも，遺伝学的診断によりがん罹患リスクが高い情報が血縁者と共有することができれば，血
7 縁者の今後の健康管理に活かすことができる。

8

9 3 遺伝カウンセリング

10 HBOC 診断の際に遺伝学的配慮が必要な背景として，遺伝学的検査の特性を理解する必要がある。遺
11 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
12 て影響があること等を鑑み，遺伝学的検査前に検査に関わる詳細や結果がもたらし得る影響について十
13 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。遺伝カウンセ
14 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」¹²⁾において“疾患の遺伝学的関
15 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
16 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
17 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
18 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
19 体制を整えておく必要がある。”と記載がある。

20 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
21 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が否定できない症例，また未発症家系員への遺
22 伝学的検査前後の遺伝カウンセリング等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。
23 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
24 できる体制を個々に整備することが肝要である。

25

26 2022 年 3 月に 11 年ぶりに改訂された日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイ
27 ドライン」では，保険診療での遺伝学的検査の拡充等を踏まえ「遺伝情報の特性を十分に理解し，遺伝
28 学的検査・診断を実施し，診療記録として共有すること」，「すべての医療従事者が遺伝医学に関する十
29 分な理解と知識および経験を持ち，日進月歩の遺伝学的検査・診断に関する情報を得るとともに，必要
30 に応じて，遺伝医療の専門家と連携を持つ」必要性を明示した。遺伝情報の取り扱いに際しては配慮が
31 必要であることは自明であるが，医療者間で共有することの臨床上の意義を十分に理解し，各医療者が
32 適切に取り扱うことが求められている。

33

34 現在保険診療での *BRCA1/2* 遺伝子検査が一部の患者に実施可能となり，多くの施設では主治医から
35 検査前の説明と結果開示が行われている。その際，主治医が遺伝性腫瘍や遺伝学的検査に関する最新の
36 ガイドライン等で知識を得て，*BRCA* 遺伝学的検査の提出から結果開示とその先の治療に至るまで，適
37 切な医療提供をするべく責任をもって診療にあたるのが重要である¹³⁾。主治医に求められる役割につ
38 いては，日本乳癌学会¹⁴⁾，日本婦人科腫瘍学会¹⁵⁾がそれぞれ提言を出しているので参考にされたい。
39 施設内に遺伝医療に精通したスタッフがおらず，患者や家族がより詳しい遺伝についての相談を希望し

1 た場合は、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
2 を提供できる体制が望ましい。

4 HBOC の臨床的な特徴

4.1 乳癌

6 *BRCA1* および *BRCA2* 病的バリエント保持者の乳癌累積罹患リスクは、それぞれ 80 歳で 72%、69%
7 とされる¹⁶⁾。欧米の報告では *BRCA1* 病的バリエント保持者の乳癌は、トリプルネガティブ乳癌の割合
8 が 68%と高く核異型度が高く、*BRCA2* 病的バリエント保持者の組織型は通常乳癌と同様で、ホルモ
9 ン受容体陽性 HER2 陰性の Luminal タイプが 84%を占めた¹⁷⁾。本邦における *BRCA1* 病的バリエント
10 保持者の乳癌の 83%がトリプルネガティブ乳癌であり¹⁷⁾、*BRCA1/2*病的バリエント保持者乳癌の 66%
11 が各異型度 2 以上¹⁸⁾と、欧米と同様の傾向である。また、男性の *BRCA2* 病的バリエント保持者の男
12 性乳癌の累積罹患リスクは 7~8%である。

4.2 卵巣癌

15 *BRCA1* および *BRCA2* 病的バリエント保持者の卵巣癌累積罹患リスクは、それぞれ 80 歳で 44%、
16 17%である¹⁶⁾。また本邦からの報告で、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者の卵巣癌において組織型では
17 85%が漿液性腺癌であり、また、Ⅲ期、Ⅳ期の進行症例が 8 割を占めた²⁰⁾。*BRCA1/2*病的バリエント
18 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
19 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²¹⁾。

4.3 前立腺癌

22 男性では前立腺癌の罹患リスクが高く、特に *BRCA2* 病的バリエント保持者では一般の 2~6 倍の罹
23 患リスクがあるとされる。本邦からの報告では、*BRCA2* 病的バリエント保持者の累積前立腺癌発症リ
24 スクは 80 歳で 27%であった²²⁾。また *BRCA1/2*病的バリエント保持者に発症する前立腺癌は悪性度が
25 高い傾向を認め、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²³⁾。また、監視療法
26 （active surveillance）からの逸脱の頻度は、*BRCA1/2* や ATM 病的バリエント保持者で有意に高かつ
27 たという報告²⁴⁾から、積極的な治療介入が検討される（前立腺 FQ1）

4.4 膵癌

30 欧米のデータでは、*BRCA1* および *BRCA2* 病的バリエント保持者の膵癌累積罹患リスクは、3-4%、
31 2-5%である²⁵⁾。本邦からのデータでは、85 歳までの膵癌罹患リスクは *BRCA1* で 16.0%、*BRCA2* で
32 13.7%である²⁶⁾。

4.5 その他

35 本邦からの大規模な case control 研究の結果、*BRCA1/2*病的バリエント保持者では上記癌腫以外にも、
36 *BRCA1* と胆管癌、*BRCA2* と食道癌、*BRCA1/2* と胃癌の発症リスクが関連することが報告された²⁶⁾。
37 また、がん遺伝子パネル検査や多遺伝子パネル検査の結果、これまでの *BRCA1/2* 関連腫瘍と想定され
38 ていなかったがん罹患患者で、*BRCA1/2* 病的バリエント保持が判明することもある。一概に関連腫瘍に
39 限って検討するスクリーニング方法には限界があると考えられ、既往歴・家族歴を考慮した個別のマネ
40 ージメント検討が必要なケースもある¹⁾。

41

1 5 対策

2 一般に *BRCA1/2* 病的バリエント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全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。同時に *BRCA1/2* 病的バリエント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。

6

7 5.1 一次予防

8 一次予防とは、癌発生リスク低減のための予防的措置が該当する。すなわち、ある特定の癌に対する発症リスク低減効果を期待して行う薬物療法と、癌発症臓器を切除し発癌リスクを回避することを目的とするリスク低減手術を指す。（詳細は各論）

11

12 5.2 二次予防（サーベイランス）

13 二次予防とは、早期発見・早期治療に努めることでの予後改善を期待する方策を指し、サーベイランスが該当する。すなわち、サーベイランスは遺伝学的に発がんリスクの高いと推定される方に対して、きめ細かく計画的に、がんの早期発見を目的として継続的に提供される検査を指す。（詳細は各論）

16

17 6 治療方針

18 6.1 PARP 阻害薬の作用機序

19 PARP 阻害薬の作用機序は、DNA 損傷修復の一つで DNA 一本鎖切断を修復する仕組みである塩基除去修復に関わる PARP の酵素阻害である。DNA 損傷が起きた際、通常は一本鎖切断による塩基除去修復機構が働くが、PARP が機能できないと代替として DNA 二本鎖切断による相同組み換え修復機構が働くことになる。*BRCA1/2* が DNA 二本鎖切断による相同組み換え修復で DNA 損傷修復を行えない *BRCA1/2* 関連腫瘍の場合、DNA 損傷修復機構は一本鎖切断による塩基除去修復に頼ることになるが、この機序を PARP 阻害薬が阻むことで DNA 損傷修復が不可能となり、細胞死に導かれる。*BRCA1/2* 病的バリエント保持者であっても、片アレルが機能していれば *BRCA1/2* が機能するため PARP 阻害薬を投与しても細胞死には至らず、*BRCA1/2* が LOH や 2 hit により機能を喪失したがん細胞特異的に細胞死に至らしめることが期待され、このように二つのカスケードを障害することは合成致死（synthetic lethality）と呼ばれる細胞致死のメカニズムである²⁷⁾。（適応の詳細は各論）

28

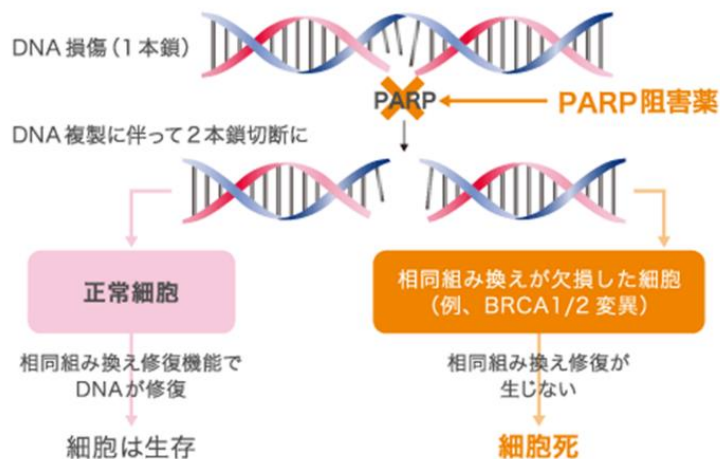


図2 PARP阻害薬の作用機序
BRCA1/2が機能しない腫瘍細胞では、PARP阻害薬投与により合成致死 (synthetic lethality) の機序で細胞死に至る。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

6.2 術式選択

術前に *BRCA1/2* 病的バリエント保持が判明している場合、手術方針に反映させることも考えられる。乳癌手術に際して、術後の新規がん発症リスクを考慮し、術式決定を行う場面も増えている。施設によっては、早期乳癌手術と同時にリスク低減手術を実施する方法をとることもあり、それぞれの患者の病勢と臨床背景を考慮し、医学的適応を判断する場面が医療者に求められる（詳細は各論）。

【キーワード】

BRCA1, BRCA2, HR 関連遺伝子, PARP 阻害薬

【参考文献】

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2023
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
2. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al : Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 ; 250 : 1684 – 1689
3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 ; 266 : 66 – 71
4. Wooster R, *Science* 265, 2088-2090,1994
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 ; 378 : 789 – 792
6. Sugano K, Nakamura S, Ando J, Takayama S, Kamata H, Sekiguchi I, Ubukata M, Kodama T, Arai M, Kasumi F, Hirai Y, Ikeda T, Jinno H, Kitajima M, Aoki D, Hirasawa A, Takeda Y, Yazaki K, Fukutomi T, Kinoshita T, Tsunematsu R, Yoshida T, Izumi M, Umezawa S, Yagata H, Komatsu H, Arimori N, Matoba N, Gondo N, Yokoyama S, Miki Y. Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2008 Oct;99(10):1967-76. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00944.x. PMID: 19016756.
7. Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, Nakayama T, Nomizu T, Miki Y, Murakami Y, Aoki D, Iwase T, Nishimura S, Yamauchi H, Ohsumi S, Baba S, Shimizu T. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in

- 1 Japan. Breast Cancer. 2015 Sep;22(5):462-8. doi: 10.1007/s12282-013-0503-1. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24249303.
- 2 8. Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Yoshida R, Kita M, Okawa M, Sakurai A, Sekine M, Yotsumoto J, Nomura H,
3 Akama Y, Inuzuka M, Nomizu T, Enomoto T, Nakamura S. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary
4 breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. J Hum Genet. 2018
5 Apr;63(4):447-457. doi: 10.1038/s10038-017-0355-1. Epub 2017 Nov 8. Erratum in: J Hum Genet. 2018 Jan 31::
6 PMID: 29176636; PMCID: PMC8716335.
- 7 9. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051
8 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018 ; 9 (1) : 4083. [PMID : 30287823]
- 9 10. Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, et al. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in
10 Japan. Breast Cancer. 2015 ; 22 (5) : 462-8. [PMID : 24249303]
- 11 11. Meric-Bernstam F, et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic
12 profiling protocol. Annals of Oncology 2016; 27: 795–800. Schrader KA, et al. Germline Variants in Targeted Tumor
13 Sequencing Using Matched Normal DNA. JAMA Oncol 2016; 2: 104-11.
- 14 12. 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．2022年3月改定．
15 https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf
- 16 13. Giri VN, Hyatt C, Gomella LG. Germline Testing for men with prostate cancer : navigating an expanding new world
17 of genetic evaluation for precision therapy and precision management. J Clin Oncol. 2019 ; 37 (17) : 1455–59.
18 [PMID : 30978156]
- 19 14. 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
20 療に関する手引き. 2020年4月. http://jbcs.gr.jp/member/wp-content/uploads/2020/07/1_hboc_re_final.pdf
- 21 15. 日本婦人科腫瘍学会がんゲノム医療, HBOC 診療の適正化に関するワーキンググループ. 卵巣癌患者に対してコン
22 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.
23 <https://jsgo.or.jp/opinion/02.html>
- 24 16. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne
25 RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort
26 Consortium; McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R,
27 Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Favier L, Berthet P, Hooning MJ,
28 van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A,
29 Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E,
30 Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral
31 Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi:
32 10.1001/jama.2017.7112. PMID: 28632866.
- 33 17. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2
34 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer
35 Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:134-47.
- 36 18. Okano M, Nomizu T, Tachibana K, et al. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors:
37 an analysis of the Japanese HBOC consortium database. J Hum Genet 2021;66:307-314.
- 38 19. Yoshida R, Watanabe C, Yokoyama S, et al. Analysis of clinical characteristics of breast cancer patients with the
39 Japanese founder mutation BRCA1 L63X. Oncotarget. 2019;10:3276-3284.
- 40 20. Enomoto T, Aoki D, Hattori K, Jinushi M, Kigawa J, Takeshima N, Tsuda H, Watanabe Y, Yoshihara K, Sugiyama T.
41 The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the
42 cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer. 2019
43 Jul;29(6):1043-1049. doi: 10.1136/ijgc-2019-000384. PMID: 31263023.
- 44 21. Piek JM, Van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women
45 predisposed to developing ovarian cancer. J Pathol. 2001 ; 195 (4) : 451-6. [PMID : 11745677]
- 46 22. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants.

- 1 JAMA Oncol 2022;8:871-878.
- 2 23. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement,
3 distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol. 2013 ; 31 (14) : 1748-57. [PMID :
4 23569316]
- 5 24. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade
6 Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 ; 75 (5) : 743-9. [PMID :
7 30309687]
- 8 25. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of
9 the literature. J Clin Oncol 2004;22:735-42.
- 10 26. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, et al. Expansion of cancer risk profile for BRCA1
11 and BRCA2 pathogenic variants. JAMA Oncol. 2022; 8:871-8.
- 12 27. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A et al. N Engl J Med. 361;123-34,2009.

1 総論 2

2 家族歴聴取と家系図記載法

4 はじめに

国内では、「性的指向及びジェンダーアイデンティティの多様性に関する国民の理解の増進に関する法律（いわゆる LGBT 理解増進法）」が 2023 年 6 月 23 日に施行されているが、家系図標準記載法が 2022 年の改定で、ジェンダーに関する表記が追加・更新されている^{1,2)}。そこには、医療サービスを受ける個人が、自身の健康データと医学的ナラティブ（語り、物語）の所有権を有することが認識され、個人と家族の医療文書の作成は、医療提供者が患者と共有するものになりつつある背景がある。自身の医療記録へ完全にアクセスできる患者は、自らの健康を改善し維持するための取り組みにより参加する傾向が強いことが示されており³⁾、人々が自身の電子カルテにアクセスできるようになると、患者の差異やアイデンティティを尊重した診療を行うことが重要になる。

主な変更点として、①性（セックスとジェンダー）に関する記号と用語を定義、②保因者を表す「ドット」の廃止、③評価・検査を表す「E」の削除（内容は「E」を使用せずに記載）があげられる。

1. 家族歴の聴取と家系図の記載方法

推奨されている記載方法を図 1～図 4 に示す。










生物学的な属性であるセックスと文化的社会的な属性であるジェンダーを区別し、家系図記号はジェンダーを表す（四角、丸、菱形）。そのため、家族歴を聴取する者は、まず発端者・相談者へ質問してジェンダーを確定する。

ジェンダーアイデンティティが出生時に割り当てられたセックスと一致している個人（シスジェンダー）の場合は、記号の下に記載は不要である。菱形の下に記載がない場合は、個人のセックスおよびジェンダーが不明または特定できないことを示す。それ以外は、ジェンダーの記号の下に、AMAB（Assigned Male At Birth, 出生時に男と割り当て）、AFAB（Assigned Female At Birth, 出生時に女と割り当て）、UAAB（Unassigned At Birth, 出生時の割り当てなし）と記載する。ただし、まだジェンダーアイデンティティを表明していない子どもや、妊娠、死産、親族の場合、セックスとジェンダーが一致してないことが判明していない限り、両者は一致するものとする。

機密性とプライバシーを維持するために、個人識別情報を限定する。凡例には、家系図の解釈に必要な全ての臨床情報（例：塗りつぶしや陰影の定義）を含める。

臨床で用いる家系図には、発端者・相談者の名前、識別のための親族の名字やイニシャル（適宜）、家系図を記録した人の名前と肩書き、ヒストリアン（家族歴の情報を伝える人）、記録・更新の日付、家系図作成の適応（例：超音波異常、家族性のがん、発達遅滞など）、両祖父母の祖先（临床上、関係がある場合）を記載する。

個体記号の下（または右下）には、年齢（または出生年や死亡年）、検査結果（例：ゲノムシーケンス、遺伝子パネル、核型、超音波検査など）の他、個体番号（例：I-1, I-2, I-3）などを記載する。

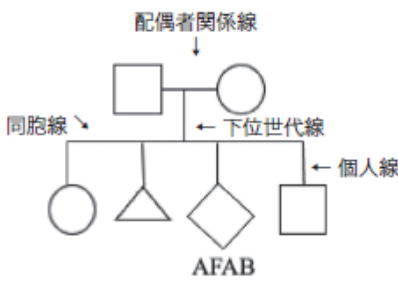
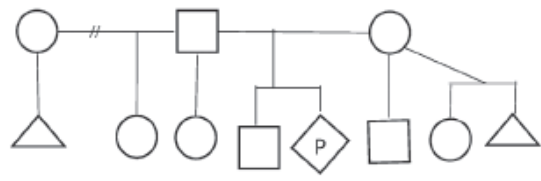






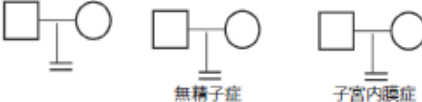
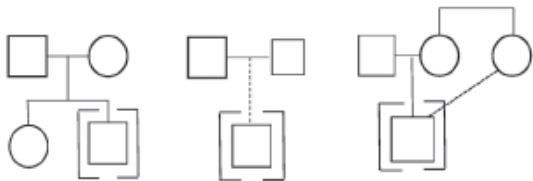
ジェンダー	セックス		
	男	女	出生時の割り当てなし
男 / 男児	 56y	 AFAB 34y	 UAAB 28y
女 / 女児	 AMAB 56y	 34y	 UAAB 28y
ノンバイナリー / ジェンダー多様性	 AMAB 56y	 AFAB 34y	 UAAB 28y

1 図 1 家系図用語体系のセックスとジェンダー
2 (文献 2 より転載)

	男/男児 として自認	女/女児 として自認	ノンバイナリー/ ジェンダー多様性 として自認	セックスおよび（もし くは）ジェンダーが 不明もしくは特定でき ない
複数個体（人数既知）			 AMAB	
複数個体（人数不明 もしくは記載なし）			 AMAB/ AFAB	
既死亡者	 d. 1981	 d. 4 mo	 d. 86 AFAB	 d. 2002
死産（SB）				 SB 34wk AFAB
罹患者（塗りつぶしの説明 を凡例/説明文に示す）			 AMAB	
罹患者（二つ以上の疾患）			 AFAB	
発端者 （常に罹患者である）	 P	 P	 AMAB	
相談者 （罹患していたら塗る）	 b.12/23/1954	 31y	 44y AFAB	
文書評価済み、 記録確認済み			 AMAB	
無症状/発症前変異保有者 （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）、通常は 顕性遺伝病に用いる（症状 を凡例に記載する）			 AMAB	

図2 一般的な家系図の定義、記号、略語
（文献2より転載）

1
2

<p>定義</p>				<p>解説</p> <p>同胞は最年長者を一番左に、以下出生順に右に並べて記載する</p>
<p>関係</p>				<p>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</p>
<p>近親婚</p>				<p>家系図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）</p>
<p>双胎、品胎など 「？」もしくは個人線を水平線でつなげていないものは二卵性とみなす</p>	<p>一卵性</p> 	<p>二卵性</p> 	<p>卵性不明</p> 	<p>品胎</p> 
<p>自由意志により子どもがいないまたは理由不明（判明していれば理由を記載）</p>	 <p>精管切除 卵管結紮</p>			
<p>不妊 （判明していれば理由を記載）</p>	 <p>無精子症 子宮内臓症</p>			
<p>養子 すべての養子は大括弧で括る。養父母および生物学的な両親とはそれぞれ破線と実線で結ぶ</p>	<p>養子に出る 養子に入る 血縁者から養子</p> 			

1 図3 家系図の線の定義
2 (文献2より転載)

説明	
<p>妊娠 (P)</p> <p>胎児の性別不明</p>	<p>16 weeks 16 weeks 16 weeks</p>
<p>妊娠 (P)</p> <p>胎児の性別判明 (判別方法を記載)</p>	<p>16 weeks 16 weeks 16 weeks 46,XY 46,XX 超音波にて女</p>
<p>罹患胎児の妊娠</p>	<p>16 wk 16 weeks 16 weeks 69,XXY 超音波にて無脳症 OI; COL1A1+</p>
<p>自然流産 (SAB)</p>	<p>8 wk</p>
<p>罹患胎児の SAB</p>	<p>16 weeks 47,XY,+13</p>
<p>子宮外妊娠 (ECT)</p>	<p>8 wk ECT</p>
<p>妊娠中絶 (TOP)</p>	<p>8 wk</p>
<p>罹患胎児の TOP</p>	<p>16 wk 18トリソミー</p>

図 4 妊娠, 流産, 中絶に関する家系図記号
(文献 2 より転載)

1
2
3

2. 留意点

電子カルテ、家系図ソフト、家族・病歴の調査用紙、検査依頼書では、セックスとジェンダーの両方を記録できるようにすることが重要である。両者を混同してしまうと、例えばトランスジェンダーの男性が婦人科的なケアを見落とされることになりかねない。しかし、医療者は、患者の安全を考慮し、対処することも重要である。例えば、差別や偏見にさらされる不幸の可能性を考慮し、この情報を恒久的な診療録の一部として記録するかどうか、どのように記録するかを患者と話し合うことも重要である。

7

【参考文献】

- 9 1) Bennett RL, French KS, Resta RG, et al. Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature
10 update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors. J
11 Genet Couns. 2022;31(6):1238-48. [PMID: 36106433]
- 12 2) 日本遺伝カウンセリング学会用語委員会. 実践リソース [重点改訂]: セックスとジェンダーインクルーシブを中心
13 とした標準家系図用語体系の更新: 全米遺伝カウンセラー協会の実践リソース. 日本遺伝カウンセリング学会誌.
14 2023;44(3):83-95.
- 15 3) Mikk KA, Sleeper HA, Topol EJ. The Pathway to Patient Data Ownership and Better Health. JAMA.
16 2017;318(15):1433-4. [PMID: 28973063]

1 総論 3

2 環境要因等で BRCA 病的バリエント保持者のがんの発症に関する 3 因子は何か？

5 1. はじめに

6 一般集団を対象としたがんの疫学研究により、いわゆる散発性のがんに対する環境や生活習慣に関連
7 したリスク因子が明らかにされてきた。一方、BRCA 病的バリエント保持者を対象にした研究は少ない
8 もの、それらのエビデンスは、BRCA 病的バリエント保持者のがん予防を考える上では必須である。
9 遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン 2021 年版では、乳がんおよび卵巣がんに関連する生活
10 習慣について FQ として取り上げた。今回は、他部位のがんにもレビュー対象を広げたが、前立腺がん
11 を対象とする研究が 1 件確認できたにすぎない。そこで本稿は、2021 年版の FQ の記述をもとに、それ
12 以降に出版された文献の情報を追加し、現状のエビデンスのまとめとした。

14 2. 乳がん

15 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、
16 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が、乳がん予防には重要であること
17 が示されている。BRCA 病的バリエント保持者（特に BRCA1）における乳がんはホルモン受容体や
18 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因子が異なることが指摘されてい
19 ることを考慮すると、BRCA 病的バリエント保持者のリスク因子は一般集団のものとは異なる可能性があ
20 る。そこで本項では、特に変容可能な生活習慣に関するリスク因子として、体重・肥満度、身体活動、
21 アルコール摂取、喫煙を取り上げ、さらに生殖に関連する因子として、経口避妊薬、出産歴、初産年齢、
22 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) (2) (3) (4)}。また一般集団におけるリスク因子
23 との違いを考察する際の参考として、日本乳癌学会の診療ガイドライン 2022 年版（一部の因子は 2015
24 年版）の評価結果を表 1 にまとめた。

25

26 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
27 象としたリスク因子の評価）

リスク因子		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	可能性あり
	閉経後	ほぼ確実
アルコール摂取	閉経前	可能性あり
	閉経後	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*

28 *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

1 各項目について 5 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
2 て *BRCA1/2* の遺伝学的検査が実施され、病的バリエーション保持者として登録された患者を対象としてい
3 た。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
4 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ーション保持者コホートに基づく解析が行
5 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
6 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
7 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
8 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因子の影響、つまり生存バイアスも考
9 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
10 要である。

11 一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
12 されている。また病的バリエーション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
13 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
14 病的バリエーション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
15 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
16 意点を考慮して、慎重に受け止めることが肝要である。

17

18 1) 体重・肥満度

19 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
20 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
21 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
22 規模の症例数 (1073 例) を含む多国間の多施設共同ケース・コントロール研究では、18 歳から 30 歳
23 間の体重変化と乳がんリスクとの関連を検討し、体重変化が小さい群に比べて、減少した群では有意な
24 リスク低下が観察された⁽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
25 リアーション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
26 は観察されなかったが、*BRCA1* 病的バリエーション保持者の中で 2 人以上の出産歴がある人では、体重増
27 加がリスク上昇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・コントロール
28 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上昇と関連していることが報告された⁽⁸⁾。
29 またオランダの *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者コホート研究では、閉経前の乳がんリスクとの間には
30 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正の関
31 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上昇が観察された⁽⁹⁾。

32 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) の報告書によ
33 ると、一般の乳癌においては、閉経後の肥満・成人になってからの体重増加はリスク因子であり、一方、
34 閉経前の肥満は予防因子という評価である。また 18 歳から 30 歳ごろの肥満は、閉経前・後いずれにお
35 いても予防因子と評価されている。これは主に欧米人を対象とした疫学研究のエビデンスに基づいた国
36 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ー研究開発費
37 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研究」による
38 と (http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/nccpepi/can_prev/outcome/index), 閉経後の肥満

1 は「確実」なリスク因子、閉経前の肥満はリスク因子として「可能性あり」という評価であり、閉経前
2 は国際的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プール解析の
3 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上昇を観察した点を考慮したこ
4 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。

5 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
6 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
7 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
8 の乳がんリスクの上昇を避ける上で重要と考えられる。

9

10 2) 身体活動

11 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
12 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
13 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
14 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低下が観察され、特に 30 歳以前の身体
15 活動において有意なリスク低下が見られた⁽¹⁰⁾。多国間の多施設共同ケース・コントロール研究（443 ペ
16 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）に
17 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度
18 が高い群でのみ閉経前の乳がんリスクの有意な低下が見られ、他の組み合わせにおいては有意な関連は
19 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
20 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
21 バリエント保持者で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有意な
22 負の関連が観察された⁽¹²⁾。

23 WRCF/AICR の報告書によると、身体活動は、閉経後は「ほぼ確実」な予防因子、閉経前では激しい
24 身体活動が「ほぼ確実」な予防因子という評価である。また国立がん研究センターの研究班は予防因子
25 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「可能性あ
26 り」、閉経後は「ほぼ確実」と評価されている。

27 *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
28 「リスク低下」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
29 様と解釈できると考える。

30

31 3) アルコール摂取

32 アルコール摂取に関しては 5 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
33 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
34 共同ケース・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
35 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
36 意なリスク低下が観察された⁽¹³⁾。多国間の多施設共同ケース・コントロール研究（症例数 1925 例）で
37 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低下が観察さ
38 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

1 *BRCA1/2* 病的バリエーション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⁾。
2 2020 年に出版された 3 つの *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者コホート研究のプール解析では、調査時を
3 起点に前向きおよび後ろ向きのデザインによる解析を実施している⁽¹⁶⁾。前向きデザインの解析では、い
4 ずれの病的バリエーション保持者においてアルコール摂取との間に有意な関連は観察されなかった。一方、
5 後ろ向きデザインによる解析では、*BRCA2* 病的バリエーション保持者では関連を認めなかったが、*BRCA1*
6 病的バリエーション保持者においてアルコール摂取群での有意なリスク低下が見られた。*BRCA1* 病的バリエ
7 アント保持者において、解析デザインにより結果が異なる理由として、後ろ向きデザインにおける生存
8 バイアスの影響が指摘されている。

9 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」なり
10 スク因子である。国立がん研究センターの研究班では閉経前が「ほぼ確実」、閉経後は「データ不十分」
11 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因子として閉経前が「可能性あり」、
12 閉経後は「確実」と評価している。

13 *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象にしたエビデンスを見る限り、現時点では「リスク上昇」を示す
14 研究がなく、むしろ「リスク低下」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
15 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
16 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
17 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。

18

19 4) 喫煙

20 喫煙についての報告は 9 件であった。米国・カナダのケース・コントロール研究 (186 ペア) におい
21 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⁽¹⁷⁾。その後、
22 これらの対象者を含め、11 か国の多国間の多施設共同ケース・コントロール研究 (1097 ペア) が実施
23 されたが、喫煙との間に有意な関連は見られなかった⁽¹⁸⁾。さらに対象者を蓄積し、2538 ペアで解析を
24 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* 病的バリエーション保持者の解
25 析において、過去喫煙者は非喫煙者に比べ有意なリスク上昇が観察された⁽¹⁹⁾。また、Ghadirian ら⁽¹⁸⁾と
26 Ginsburg ら⁽¹⁹⁾の研究対象者を一部含む病的バリエーション保持者コホートを前向きに追跡し、喫煙と乳が
27 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
28 上昇が観察された⁽²⁰⁾。

29 その他、米国・カナダの *BRCA1* 病的バリエーション保持者を対象にしたコホート研究においても、非喫
30 煙者に比べ喫煙者（過去・現在）では乳がんリスクの有意な低下が観察された⁽²¹⁾。一方、ポーランドの
31 *BRCA1* 病的バリエーション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察
32 されなかったが⁽²²⁾、50 歳以下の非ヒスパニック系の *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者を対象とした多国
33 間の多施設共同ケース・コントロール研究では、いずれの病的バリエーション保持者においても喫煙者にお
34 ける有意なリスク上昇が見られた⁽²³⁾。フランスの *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者コホート研究では、
35 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上昇が観察されたが、飲酒者を対象に
36 した解析では関連は見られなかった⁽¹⁵⁾。これは *BRCA1* 病的バリエーション保持者に限っても同様の結果で
37 あった。*BRCA2* 病的バリエーション保持者については、飲酒の有無による喫煙の影響の違いは見られず、
38 pack-years が 21 以上の群で有意なリスク上昇が観察された。2020 年に出版された 3 つの *BRCA1/2* 病

1 的バリエーション保持者コホート研究のプール解析では、調査時を起点に前向きおよび後ろ向きのデザイン
2 による解析を実施している⁽¹⁶⁾。全体として、解析デザインによらず、またいずれの病的バリエーション保持
3 者においても喫煙との間に有意な関連は観察されなかった。しかし、初産前に 5 年以上喫煙している群
4 におけるリスク上昇が観察された。これは、変異によらず後ろ向きデザインの解析では有意な結果であ
5 り、また前向きデザインの解析でもリスク上昇を示唆する結果であった。

6 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、喫煙は「限定的な証拠あ
7 り」という評価であり、リスク因子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
8 でも「可能性あり」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因子として「ほぼ
9 確実」という評価であった。

10 *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象にしたエビデンスを見ると、「リスク上昇」と「リスク低下」の
11 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。しかし、喫煙に関しては他の疾患への影響も
12 考慮すると、「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
13 るだけ避ける。」が参考となる。

14

15 5) 経口避妊薬

16 経口避妊薬の使用に関しては 10 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
17 ーション保持者を対象にしたケース・コントロール研究⁽²²⁾ ⁽²⁴⁾、および 12 か国の多国間の多施設共同ケ
18 ース・コントロール研究⁽²⁵⁾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
19 かった。特に 3 つ目の多国間の多施設共同ケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエーションのペア
20 が 1847、*BRCA2*病的バリエーションのペア数が 714 と、先行研究の中では比較的規模が大きい研究であ
21 った。一方、残りの 7 件は経口避妊薬の使用歴がある群でのリスク上昇を報告している。11 か国の多国間
22 の多施設共同ケース・コントロール研究では、*BRCA2*病的バリエーション保持者（330 ペア）の中では関
23 連は見られなかったものの、*BRCA1* 病的バリエーション保持者（981 ペア）において経口避妊薬の使用歴
24 がある群の有意なリスク上昇が観察された⁽²⁶⁾。同様に 13 か国の多国間の多施設共同ケース・コントロ
25 ール研究（2492 ペア）では、*BRCA1* 病的バリエーション保持者において経口避妊薬の使用歴がある群の有
26 意なリスク上昇が見られた⁽²⁷⁾。また、50 歳以下の非ヒスパニック系の *BRCA1/2*病的バリエーション保持者
27 を対象とした多国間の多施設共同ケース・コントロール研究では、*BRCA1* 病的バリエーション保持者の中
28 では関連は見られなかったが、*BRCA2*病的バリエーション保持者のうち 5 年以上の使用歴がある群で有意
29 なリスク上昇が見られた⁽²⁸⁾。英国・フランス・オランダにおける *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者を対
30 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意なリスク上昇が観察さ
31 れた⁽²⁹⁾。同様にユダヤ人の *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でも、変異に関
32 わらず使用歴がある群で有意なリスク上昇が見られた^(30, 31)。2018 年に出版された 3 つの *BRCA1/2* 病
33 的バリエーション保持者コホート研究のプール解析（*BRCA1* 病的バリエーション保持者 6030 人、*BRCA2* 病的
34 バリエーション保持者 3809 人）では、調査時を起点に前向きおよび後ろ向きのデザインによる解析を実施
35 している⁽³²⁾。*BRCA1* 病的バリエーション保持者における後ろ向きデザインによる解析では、経口避妊薬の
36 使用歴がある群での乳がんリスクの上昇を観察したが、前向きデザインによる解析では有意な関連は見
37 られず、生存バイアスの可能性が疑われる結果であった。*BRCA2* 病的バリエーション保持者では、解析デ
38 ไซน์によらず使用歴がある群において有意なリスク上昇が見られた。しかし、後ろ向きデザインによ

1 解析において、生存バイアスの影響を小さくすることを目的とした解析では有意な関連を認めず、解
2 釈が難しい結果であった。

3 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
4 意なリスク上昇が見られ、使用中止後 10 年以上経過した群ではリスク上昇が見られなくなるという報
5 告がある⁽³³⁾。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、
6 日本乳癌学会の診療ガイドラインではリスク因子として「可能性あり」という評価である。

7 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「リスク上昇」を示す研究が
8 多く、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
9 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。

10

11 6) 出産歴

12 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
13 て、出産数が多い群で有意なリスク上昇が観察された⁽³⁴⁾。その後、対象者数を蓄積するとともに調査地
14 域を拡大して、多国間の多施設共同ケース・コントロール研究で検討したところ、*BRCA1* 病的バリア
15 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低下が見られ、一方、*BRCA2* 病的バリア
16 ント保持者では、出産数の増加に伴い有意なリスク上昇が見られた⁽³⁵⁾。その他、ポーランドの *BRCA1* 病
17 的バリエーション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上昇
18 が見られた⁽²²⁾。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ケース・コントロ
19 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
20 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上昇が見られ、4 人以上では関連は見られな
21 かった⁽²⁵⁾。その他、残りの 7 件の研究のうち、2 件は関連なし⁽⁵⁾ ⁽³⁶⁾、5 件は出産数が多い群でのリスク低
22 下を報告している。北米における *BRCA1* 病的バリエーション保持者を対象にしたケース・コントロール研
23 究では、出産数の増加による有意なリスク低下が見られた⁽³⁷⁾。英国・フランス・オランダにおける
24 *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では、全体として出産数が多い群で有意な
25 リスク低下が観察され、変異別の検討では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⁽³⁸⁾。
26 スペインにおける *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でも、これと同じ結果で
27 あったが⁽³⁹⁾、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では変異別
28 の解析でも有意なリスク低下がみられた⁽⁴⁰⁾。また、英国における *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者を対
29 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* 病的バリエーション保持者を対
30 象にした解析で有意なリスク低下が見られた⁽⁴¹⁾。

31 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
32 なリスク低下が見られ、出産 1 回あたりのリスク低下は 7% という結果であった⁽⁴²⁾。日本乳癌学会の診
33 療ガイドラインでもリスク低下は「確実」という評価である。一方、*BRCA* 病的バリエーション保持者を対
34 象にしたエビデンスについては、「リスク上昇」と「リスク低下」の相反した結果が示されていること
35 から評価は困難である。

36

37 7) 初産年齢

38 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

1 観察されていないが^(5, 37) ⁽⁴³⁾, そのうちの 1 件では初産年齢の遅い群におけるリスク低下の傾向を報告し
2 ている⁽⁴³⁾。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
3 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
4 30 歳以上の群で有意なリスク低下を観察した⁽³⁸⁾。一方, *BRCA2* 病的バリエント保持者を対象にした解
5 析では, 逆に, 20–24 歳と 25–29 歳の群で有意なリスク上昇が見られた。初産年齢が遅い群でのリス
6 ク低下は, 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
7 も観察されており⁽³⁹⁾ ⁽¹⁵⁾, 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
8 比べて 30 歳以上の群のリスクは有意でないものの低下傾向が見られた⁽³⁹⁾。またフランスの研究では,
9 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低下の傾向が見られた⁽¹⁵⁾。
10 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低下が比較的
11 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ケース・コントロール研究 (1853 ペア)
12 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
13 されなかった⁽⁴⁴⁾。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
14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上昇が見られた⁽³⁶⁾。さらに英国における
15 *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
16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
17において, 30 歳以上の群で有意なリスク上昇が見られた⁽⁴¹⁾。

18 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
19意なリスク低下が見られ, 1 歳早くなるごとのリスク低下は 3%という結果であった⁽⁴²⁾。日本乳癌学会
20の診療ガイドラインでも初産年齢が遅いことはリスク因子として「確実」という評価である。一方,
21 *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, 「リスク上昇」と「リスク低下」の
22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。

23

24 8) 授乳

25 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ケー
26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,
27 *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
28意なリスク低下を観察したが, *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
29れなかった⁽⁴⁵⁾。その後, 7 か国に拡大した多国間の多施設共同ケース・コントロール研究 (*BRCA1* 変
30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⁽⁴⁶⁾。その他,
31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⁽²²⁾, 先行研究の中
32では最大規模の症例数を含む多国間の多施設共同ケース・コントロール研究 (*BRCA1* 変異陽性のペア
33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
34乳期間が長い群でのリスク低下が見られた⁽²⁵⁾。一方で, 英国・フランス・オランダにおける *BRCA1/2*
35病的バリエント保持者を対象としたコホート研究⁽³⁸⁾やフランスにおける *BRCA1/2* 病的バリエント保持
36者を対象としたコホート研究⁽⁴⁰⁾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
37かった。

38 WRCF/AICR の報告書によると, 授乳は「ほぼ確実」な予防因子である。国立がん研究センターの研

1 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
2 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、「リスク低下」か
3 「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
4 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

因子	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上昇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低下を示唆する結果あり	矛盾しない結果
アルコール摂取	5	摂取群でリスク低下を示唆する結果あり	異なる可能性
喫煙	9	結果が一致しない	解釈は困難
経口避妊薬	10	使用者でリスク上昇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	ありでリスク低下を示唆する結果あり	矛盾しない結果

3. 卵巣がん

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因子として肥満は「ほぼ確実」な因子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」なリスク因子である。生殖に関連する因子としては、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、卵巣がんのリスク低下に関連すると言われている。前述の乳がんと同様に、特に変容可能な生活習慣に関するリスク因子として、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因子として、経口避妊薬、出産歴、初産年齢、授乳についてレビューを実施した。その結果、各項目について 0 から 10 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、乳がんの項を参照されたい。

1) 体重・肥満度

体重・body mass index (BMI) に関しては 3 件の報告があった。多国間の多施設共同ケース・コントロール研究において、18 歳時、30 歳時、40 歳時の BMI と卵巣がんリスクとの間に有意な関連は見られなかった⁽⁴⁷⁾。同様に 18 歳から 30 歳の間、30 歳から 40 歳の間、18 歳から 40 歳の間の体重変化との間にも有意な関連は観察されなかった。*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⁽⁴⁸⁾。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

1 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上昇が見られた。また、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も、18 歳時の BMI との間に有意な関連は見られなかったが、体重変化については、±5kg を基準とした場合に 20 kg 以上の増加が見られた群では、卵巣がんリスクの有意な上昇を観察した⁽⁴⁹⁾。

2) 身体活動

7 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

10 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

13 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⁽²²⁾。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上昇が観察された⁽²⁰⁾。

5) 経口避妊薬

20 経口避妊薬の使用に関しては 10 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⁽⁵⁰⁾。一方、残りの 9 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低下が見られた^{(22) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58)}。比較的多くの症例を含む多国間の多施設共同ケース・コントロール研究（症例数 1329 例）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低下が観察された。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低下が見られた⁽⁵⁶⁾。この研究から更に症例を追加した最近の研究（症例数 1650 例）でも、変異によらず使用歴がある群における有意なリスク低下を認めた⁽⁵⁸⁾。

28 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」な予防因子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

33 出産歴及び出産数に関しては 9 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上昇が見られた⁽³⁷⁾。多国間の多施設共同ケース・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低下と出産数の増加に伴う有意なリスク低下が観察されたが、*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上昇が見られ、出産数との間には有意な関連は観察されなかった⁽⁵⁴⁾。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

1 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低下が観察された⁽⁵⁵⁾。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低下が見られたが、*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⁽³⁹⁾。比較的多くの症例を含む多国間の多施設共同ケース・コントロール研究（症例数 1329 例）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低下が観察された⁽⁵⁶⁾。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。更にこの研究に症例を追加した最近の研究（症例数 1650 例）でも、*BRCA1/2* 変異によらず出産歴との間に有意な関連は見られなかった⁽⁵⁸⁾。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^{(22) (50, 57)}。このように「リスク上昇」と「リスク低下」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。

11

12 7) 初産年齢

13 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^{(55-57) (37)}。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低下が見られた⁽³⁹⁾。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。

18

19 8) 授乳

20 授乳歴については 6 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^(22, 55, 57)。McLaughlin らによる多国間の多施設共同ケース・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低下が見られたが、*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⁽⁵⁴⁾。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、有意なリスク低下が観察された⁽⁵⁶⁾。更にこの研究に症例を追加した最近の研究（症例数 1650 例）でも、*BRCA1/2* 変異によらず授乳歴ありの群では有意なリスク低下を認めている⁽⁵⁸⁾。

28

29 4. その他の部位のがん

30 これまでのところ文献データベース検索により確認できた文献は、前立腺がんのリスク因子に関する研究 1 件のみであった。米国で実施された *BRCA* 変異陽性者 42 人（うち前立腺がん既往者 13 人）を対象にした調査において、身体活動、コーヒー摂取、アスピリンの服用は前立腺がんのリスク低下と有意に関連していた⁽⁵⁹⁾。一方、喫煙と飲酒との間には有意な関連は観察されなかった。

34

35 5. まとめ

36 1) 乳がん

37 *BRCA* 病的バリエント保持者を対象にリスク因子を検討した研究の中では、乳がんに関する研究が最多であるが、評価の観点からはまだ十分とは言えず、各研究における対象者数も少ないことから、解釈

38

1 には限界がある。しかし、体重・肥満度（体重増加ありでリスク上昇）、身体活動（活動度が高い群で
2 リスク低下）、経口避妊薬の使用（使用者でリスク上昇）、授乳歴（ありでリスク低下）については、一
3 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
4 でリスク低下）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
5 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
6 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
7 である。

9 2) 卵巣がん

10 乳がん比べて *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因子に関するエビデンスは乏
11 しく、特に生活習慣に関する因子については評価が困難であった。また、生殖に関連する因子のうち出
12 産歴では、結果が一致せず評価が困難であった。一方、経口避妊薬の使用における卵巣がんリスクの
13 低下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。

15 3) その他の部位のがん

16 現時点では、前立腺がんのリスク因子に関する研究が 1 件存在するのみであった。

18 【参考文献】

- 19 1. Pettapiece-Phillips R, Narod SA, Kotsopoulos J. The role of body size and physical activity on the risk of breast
20 cancer in *BRCA* mutation carriers. *Cancer Causes Control*. 2015;26(3):333-44.
- 21 2. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers:
22 systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju091.
- 23 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
24 among *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers: results from ten studies. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(1):1-8.
- 25 4. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, Dinan M, McBroom AJ,
26 Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-
27 risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*
28 *Society of Clinical Oncology*. 2013;31(33):4188-98.
- 29 5. Chang-Claude J, Becher H, Eby N, Bastert G, Wahrendorf J, Hamann U. Modifying effect of reproductive risk
30 factors on the age at onset of breast cancer for German *BRCA1* mutation carriers. *J Cancer Res Clin Oncol*.
31 1997;123(5):272-9.
- 32 6. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited
33 mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
- 34 7. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, Weber B, Kim-Sing C, Ainsworth P,
35 Foulkes WD, Eisen A, Sun P, Narod SA. Changes in body weight and the risk of breast cancer in *BRCA1* and
36 *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2005;7(5):R833-43.
- 37 8. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and *BRCA*-related breast cancer risk
38 among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):285-94.

- 1 9. Manders P, Pijpe A, Hooning MJ, Kluij I, Vasen HF, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Meijers-Heijboer H,
2 Ausems MG, van Os TA, Gomez-Garcia EB, Brohet RM, Hebon, van Leeuwen FE, Rookus MA. Body weight and
3 risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(1):193-202.
- 4 10. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collee JM, Verhoef S, Vasen HF, Hoogerbrugge N, van Asperen CJ, Dommering C,
5 Ausems MG, Aalfs CM, Gomez-Garcia EB, Hebon, Van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA. Physical activity
6 and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(1):235-44.
- 7 11. Lammert J, Lubinski J, Gronwald J, Huzarski T, Armel S, Eisen A, Meschino WS, Lynch HT, Snyder C, Eng C,
8 Olopade OI, Ginsburg O, Foulkes WD, Elser C, Cohen SA, Kiechle M, Narod SA, Kotsopoulos J. Physical activity
9 during adolescence and young adulthood and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
10 *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):561-71.
- 11 12. Kehm RD, Genkinger JM, MacInnis RJ, John EM, Phillips KA, Dite GS, Milne RL, Zeinomar N, Liao Y, Knight JA,
12 Southey MC, Chung WK, Giles GG, McLachlan SA, Whitaker KD, Friedlander M, Weideman PC, Glendon G,
13 Nesci S, Investigators K, Andrulis IL, Buys SS, Daly MB, Hopper JL, Terry MB. Recreational Physical Activity Is
14 Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of
15 Women Selected for Familial and Genetic Risk. *Cancer Res.* 2020;80(1):116-25.
- 16 13. McGuire V, John EM, Felberg A, Haile RW, Boyd NF, Thomas DC, Jenkins MA, Milne RL, Daly MB, Ward J, Terry
17 MB, Andrulis IL, Knight JA, Godwin AK, Giles GG, Southey M, West DW, Hopper JL, Whittemore AS, kConFab I.
18 No increased risk of breast cancer associated with alcohol consumption among carriers of BRCA1 and BRCA2
19 mutations ages <50 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(8):1565-7.
- 20 14. Dennis J, Ghadirian P, Little J, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Foulkes W, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL,
21 Domchek S, Armel S, Isaacs C, Tung N, Sweet K, Ainsworth P, Sun P, Krewski D, Narod S, Hereditary Breast
22 Cancer Clinical Study G. Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation
23 carriers. *Breast.* 2010;19(6):479-83.
- 24 15. Lecarpentier J, Nogues C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, Fricker JP, Gladieff L, Faivre
25 L, Sobol H, Gesta P, Frenay M, Luporsi E, Coupier I, Genepso, Lidereau R, Andrieu N. Variation in breast cancer
26 risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest X-ray history, in the French National BRCA1/2 carrier
27 cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):927-38.
- 28 16. Li H, Terry MB, Antoniou AC, Phillips KA, Kast K, Mooij TM, Engel C, Nogues C, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C,
29 Berthet P, Mari V, Caron O, study G, Barrowdale D, Frost D, Brewer C, Evans DG, Izatt L, Side L, Walker L,
30 Tischkowitz M, Rogers MT, Porteous ME, Snape K, study E, Meijers-Heijboer HEJ, Gille JJP, Blok MJ,
31 Hoogerbrugge N, Investigators H, Daly MB, Andrulis IL, Buys SS, John EM, McLachlan SA, Friedlander M,
32 kConFab I, Tan YY, Osorio A, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Singer CF, Olah E, Navratilova M, Foretova L,
33 Gerdes AM, Roos-Blom MJ, Arver B, Olsson H, Schmutzler RK, Hopper JL, Milne RL, Easton DF, Van Leeuwen FE,
34 Rookus MA, Andrieu N, Goldgar DE. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Breast Cancer for
35 BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from The BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. *Cancer*
36 *Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(2):368-78.
- 37 17. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN, Abrahamson J, Foulkes WD, Daly M,
38 Wagner-Costalas J, Godwin A, Olopade OI, Moslehi R, Liede A, Futreal PA, Weber BL, Lenoir GM, Lynch HT,

- 1 Narod SA. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst.*
2 1998;90(10):761-6.
- 3 18. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, Baruch RG, Randall S, Ainsworth P,
4 Friedman E, Horsman D, Tonin P, Foulkes WD, Tung N, Sun P, Narod SA. Smoking and the risk of breast cancer
5 among carriers of BRCA mutations. *Int J Cancer.* 2004;110(3):413-6.
- 6 19. Ginsburg O, Ghadirian P, Lubinski J, Cybulski C, Lynch H, Neuhausen S, Kim-Sing C, Robson M, Domchek S,
7 Isaacs C, Klijn J, Armel S, Foulkes WD, Tung N, Moller P, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical
8 Study G. Smoking and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Breast Cancer Res Treat.*
9 2009;114(1):127-35.
- 10 20. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, Armel S, Park SK, Karlan B, Singer CF, Neuhausen
11 SL, Narod SA, Kotsopoulos J, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. The association between smoking and
12 cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2018;142(11):2263-72.
- 13 21. Colilla S, Kantoff PW, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Garber JE, Lynch HT, Brown M, Weber
14 BL, Rebbeck TR. The joint effect of smoking and AIB1 on breast cancer risk in BRCA1 mutation carriers.
15 *Carcinogenesis.* 2006;27(3):599-605.
- 16 22. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, Narod SA, Lubinski J. Influence of selected
17 lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat.*
18 2006;95(2):105-9.
- 19 23. Breast Cancer Family R, Kathleen Cuninghame Consortium for Research into Familial Breast C, Ontario Cancer
20 Genetics N. Smoking and risk of breast cancer in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 aged less than 50 years.
21 *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(1):67-75.
- 22 24. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. *Cancer Detect Prev.*
23 2002;26(1):23-7.
- 24 25. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Kim-Sing C, Neuhausen S, Demsky R, Foulkes WD, Ghadirian P, Tung N,
25 Ainsworth P, Senter L, Karlan B, Eisen A, Eng C, Weitzel J, Gilchrist DM, Blum JL, Zakalik D, Singer C, Fallen T,
26 Ginsburg O, Huzarski T, Sun P, Narod SA. Oophorectomy after menopause and the risk of breast cancer in BRCA1
27 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(7):1089-96.
- 28 26. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M,
29 Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE,
30 Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C,
31 Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral
32 contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.*
33 2002;94(23):1773-9.
- 34 27. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, Neuhausen SL, Karlan B, Kim-Sing C, Huzarski
35 T, Gronwald J, McCuaig J, Senter L, Tung N, Ghadirian P, Eisen A, Gilchrist D, Blum JL, Zakalik D, Pal T, Sun P,
36 Narod SA. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast cancer
37 research and treatment.* 2014;143(3):579-86.
- 38 28. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL, Hopper JL, Jenkins MA, Levine AJ, Daly MM,

- 1 Buys SS, Senie RT, Andrulis IL, Knight JA, Godwin AK, Southey M, McCredie MR, Giles GG, Andrews L, Tucker K,
2 Miron A, Apicella C, Tesoriero A, Bane A, Pike MC, kConFab I, Ontario Cancer Genetics Network I, Whittemore
3 AS. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer*
4 *Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1863-70.
- 5 29. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, Peock S, Eeles RA, Cook M, Chu C,
6 Nogues C, Lasset C, Berthet P, Meijers-Heijboer H, Gerdes AM, Olsson H, Caldes T, van Leeuwen FE, Rookus MA.
7 Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from
8 EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3831-6.
- 9 30. Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, Paluch Shimon S, Friedman E. Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2
10 mutation carriers: effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Res Treat.*
11 2011;129(2):557-63.
- 12 31. Perri T, Naor-Revel S, Eliassi-Revivo P, Lifshitz D, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and breast cancer risk
13 in Jewish Israeli BRCA mutation carriers. *Fertil Steril.* 2021;116(2):538-45.
- 14 32. Schrijver LH, Olsson H, Phillips KA, Terry MB, Goldgar DE, Kast K, Engel C, Mooij TM, Adlard J, Barrowdale D,
15 Davidson R, Eeles R, Ellis S, Evans DG, Frost D, Izatt L, Porteous ME, Side LE, Walker L, Berthet P, Bonadona V,
16 Leroux D, Mouret-Fourme E, Venat-Bouvet L, Buys SS, Southey MC, John EM, Chung WK, Daly MB, Bane A, van
17 Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Mourits MJE, van Os TAM, Roos-Blom MJ, Friedlander ML, McLachlan SA, Singer
18 CF, Tan YY, Foretova L, Navratilova M, Gerdes AM, Caldes T, Simard J, Olah E, Jakubowska A, Arver B, Osorio A,
19 Nogues C, Andrieu N, Easton DF, van Leeuwen FE, Hopper JL, Milne RL, Antoniou AC, Rookus MA, Embrace
20 GBHk, Ibccs. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses From a
21 BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(2):pky023.
- 22 33. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast
23 cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on
24 Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1996;347(9017):1713-27.
- 25 34. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, Daly M, Olopade OI, Foulkes WD, Warner E,
26 Brunet JS, Narod SA. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet.*
27 1999;354(9193):1846-50.
- 28 35. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, Weber B, Moller P, Offit K, Kim-Sing
29 C, Friedman E, Randall S, Pasini B, Ainsworth P, Gershoni-Baruch R, Foulkes WD, Klijn J, Tung N, Rennert G,
30 Olopade O, Couch F, Wagner T, Olsson H, Sun P, Weitzel JN, Narod SA. Effect of pregnancy as a risk factor for
31 breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2005;117(6):988-91.
- 32 36. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Brunet JS,
33 Vesprini D, Garber JE, Lynch HT, Weber BL, Brown M. Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast
34 cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res.* 2001;61(14):5420-4.
- 35 37. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, Weber B, Moslehi R, Ives E, Lenoir G, Lynch H. Risk modifiers in
36 carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer.* 1995;64(6):394-8.
- 37 38. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, Evans G, Eccles D, Douglas F,
38 Nogues C, Gauthier-Villars M, Chompret A, Van Leeuwen FE, Kluijdt I, Benitez J, Arver B, Olah E, Chang-Claude J,

- 1 Embrace, Geo H, Group IC. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International
2 BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):535-44.
- 3 39. 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,
4 Blanco I, Balmana J, Sanchez-Olle G, Vega A, Blanco A, Chirivella I, Esteban Cardenosa E, Duran M, Velasco E,
5 Martinez de Duenas E, Tejada MI, Miramar MD, Calvo MT, Guillen-Ponce C, Salazar R, San Roman C, Urioste M,
6 Benitez J. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer*
7 *Res Treat.* 2010;119(1):221-32.
- 8 40. Lecarpentier J, Nogues C, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, Caron O, Stoppa-Lyonnet D,
9 Berthet P, Faivre L, Bonadona V, Buecher B, Coupier I, Gladieff L, Gesta P, Eisinger F, Frenay M, Luporsi E,
10 Lortholary A, Colas C, Dugast C, Longy M, Pujol P, Tinat J, Genepso, Lidereau R, Andrieu N. Variation in breast
11 cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French
12 National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res.* 2012;14(4):R99.
- 13 41. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Laloo F, Easton DF, Evans DG. Parity and breast
14 cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):R72.
- 15 42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of
16 individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and
17 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187-95.
- 18 43. Hartge P, Chatterjee N, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA, Struewing JP. Breast cancer risk in Ashkenazi
19 BRCA1/2 mutation carriers: effects of reproductive history. *Epidemiology.* 2002;13(3):255-61.
- 20 44. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Klijn J, Ghadirian P, Neuhausen SL, Kim-Sing C, Foulkes WD, Moller P,
21 Isaacs C, Domchek S, Randall S, Offit K, Tung N, Ainsworth P, Gershoni-Baruch R, Eisen A, Daly M, Karlan B,
22 Saal HM, Couch F, Pasini B, Wagner T, Friedman E, Rennert G, Eng C, Weitzel J, Sun P, Narod SA, Hereditary
23 Breast Cancer Clinical Study G, Garber J, Osborne M, Fishman D, McLennan J, McKinnon W, Merajver S, Olsson
24 H, Provencher D, Pasche B, Evans G, Meschino WS, Lemire E, Chudley A, Rayson D, Bellati C. Age at first birth
25 and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(2):221-8.
- 26 45. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, Foulkes
27 WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA. Breast-feeding
28 and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(14):1094-8.
- 29 46. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, Ghadirian P, Neuhausen SL, Densky R,
30 Tung N, Ainsworth P, Senter L, Eisen A, Eng C, Singer C, Ginsburg O, Blum J, Huzarski T, Poll A, Sun P, Narod
31 SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2
32 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R42.
- 33 47. McGee J, Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Rosen B, Tung N, Kim-Sing C, Karlan B, Foulkes WD, Ainsworth P,
34 Ghadirian P, Senter L, Eisen A, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. Anthropometric
35 measures and risk of ovarian cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Obesity (Silver Spring).*
36 2012;20(6):1288-92.
- 37 48. Qian F, Rookus MA, Leslie G, Risch HA, Greene MH, Aalfs CM, Adank MA, Adlard J, Agnarsson BA, Ahmed M,
38 Aittomaki K, Andrulis IL, Arnold N, Arun BK, Ausems M, Azzollini J, Barrowdale D, Barwell J, Benitez J,

- 1 Bialkowska K, Bonadona V, Borde J, Borg A, Bradbury AR, Brunet J, Buys SS, Caldes T, Caligo MA, Campbell I,
2 Carter J, Chiquette J, Chung WK, Claes KBM, Collee JM, Collonge-Rame MA, Couch FJ, Daly MB, Delnatte C,
3 Diez O, Domchek SM, Dorfling CM, Eason J, Easton DF, Eeles R, Engel C, Evans DG, Faivre L, Feliubadalo L,
4 Foretova L, Friedman E, Frost D, Ganz PA, Garber J, Garcia-Barberan V, Gehrige A, Glendon G, Godwin AK,
5 Gomez Garcia EB, Hamann U, Hauke J, Hopper JL, Hulick PJ, Imyanitov EN, Isaacs C, Izatt L, Jakubowska A,
6 Janavicius R, John EM, Karlan BY, Kets CM, Laitman Y, Lazaro C, Leroux D, Lester J, Lesueur F, Loud JT,
7 Lubinski J, Lukomska A, McGuffog L, Mebirouk N, Meijers-Heijboer HEJ, Meindl A, Miller A, Montagna M, Mooij
8 TM, Mouret-Fourme E, Nathanson KL, Nehoray B, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nielsen FC, Offit K, Olah E,
9 Ong KR, Oosterwijk JC, Ottini L, Parsons MT, Peterlongo P, Pfeiler G, Pradhan N, Radice P, Ramus SJ, Rantala J,
10 Rennert G, Robson M, Rodriguez GC, Salani R, Scheuner MT, Schmutzler RK, Shah PD, Side LE, Simard J, Singer
11 CF, Steinemann D, Stoppa-Lyonnet D, Tan YY, Teixeira MR, Terry MB, Thomassen M, Tischkowitz M, Tognazzo
12 S, Toland AE, Tung N, van Asperen CJ, van Engelen K, van Rensburg EJ, Venat-Bouvet L, Vierstraete J, Wagner G,
13 Walker L, Weitzel JN, Yannoukakos D, Investigators KC, Investigators H, Collaborators GS, Collaborators E,
14 Antoniou AC, Goldgar DE, Olopade OI, Chenevix-Trench G, Rebbeck TR, Huo D, Cimba. Mendelian
15 randomisation study of height and body mass index as modifiers of ovarian cancer risk in 22,588 BRCA1 and
16 BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2019;121(2):180-92.
- 17 49. Kim SJ, Lubinski J, Huzarski T, Moller P, Armel S, Karlan BY, Senter L, Eisen A, Foulkes WD, Singer CF, Tung N,
18 Bordeleau L, Neuhausen SL, Olopade OI, Eng C, Weitzel JN, Fruscio R, Narod SA, Kotsopoulos J, Hereditary
19 Ovarian Cancer Clinical Study G. Weight Gain and the Risk of Ovarian Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation
20 Carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(11):2038-43.
- 21 50. Vicus D, Rosen B, Lubinski J, Domchek S, Kauff ND, Lynch HT, Isaacs C, Tung N, Sun P, Narod SA, Hereditary
22 Ovarian Cancer Clinical Study G. Tamoxifen and the risk of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *Gynecol
23 Oncol*. 2009;115(1):135-7.
- 24 51. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S,
25 Brunet JS, Ponder BA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer
26 Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(7):424-8.
- 27 52. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N,
28 Neuhausen SL. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control
29 study. *Lancet*. 2001;357(9267):1467-70.
- 30 53. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, Daly M, Usinowicz MB,
31 Garlinghouse-Jones K, Ponder BA, Buys S, Senie R, Andrulis I, John E, Hopper JL, Piver MS. Oral contraceptive
32 use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. 2004;91(11):1911-5.
- 33 54. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen
34 SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA, Hereditary Ovarian Cancer
35 Clinical Study G. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-
36 control study. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):26-34.
- 37 55. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, Cook M, Evans DG, Eeles R, Embrace,
38 Noguez C, Faivre L, Gesta P, Genepso, van Leeuwen FE, Ausems MG, Osorio A, Geo H, Caldes T, Simard J,

- 1 Lubinski J, Gerdes AM, Olah E, Furhauser C, Olsson H, Arver B, Radice P, Easton DF, Goldgar DE. Reproductive
2 and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the
3 International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):601-10.
- 4 56. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Densky R, Neuhausen SL, Kim-Sing C, Tung N, Friedman S,
5 Senter L, Weitzel J, Karlan B, Moller P, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study G. Factors
6 influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.*
7 2015;137(5):1136-46.
- 8 57. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirou D, Ben-Baruch G, Friedman E, Korach J. Fertility treatments
9 and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril.*
10 2015;103(5):1305-12.
- 11 58. Kotsopoulos J, Gronwald J, McCuaig JM, Karlan BY, Eisen A, Tung N, Bordeleau L, Senter L, Eng C, Couch F,
12 Fruscio R, Weitzel JN, Olopade O, Singer CF, Pal T, Foulkes WD, Neuhausen SL, Sun P, Lubinski J, Narod SA,
13 Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study G. Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer among women
14 with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol.* 2020;159(3):820-6.
- 15 59. Cossack M, Ghaffary C, Watson P, Snyder C, Lynch H. Aspirin use is associated with lower prostate cancer risk in
16 male carriers of BRCA mutations. *J Genet Couns.* 2014;23(2):187-91.
- 17

1

2

Ⅱ. 各 論

Ⅱ-1. 遺伝子診断・遺伝カウンセリング領域

1 遺伝 BQ1

2 どのようなクライアントに HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査を勧められるか？

4 ◎ステートメント

6 以下の条件を満たすクライアントに対して、HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査を提供することが望ましい。

- 8 ● 家族歴および既往歴（若年発症、多発・多重がん等）より HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群を疑う例（がんの発症、未発症を問わない）
- 10 ● がん易罹患性遺伝子の病的バリエーション保持が確認されている家系の血縁者（がんの発症、未発症を問わない）
- 12 ● 腫瘍細胞を対象とした遺伝子検査で、がん易感受性遺伝子の病的バリエーションの保持が疑われ、臨床的に actionable な遺伝子である場合
- 14 ● PARP 阻害薬に対するコンパニオン診断の適応基準を満たす例

16 ◎背景

17 遺伝性腫瘍症候群は、原因となる遺伝子の生殖細胞系列における病的バリエーションに起因し、全がんの 5-10% に認められる。遺伝性腫瘍は家系内に同じがんの集積が見られ、若年発症、多発がん（同じ臓器に複数回、ないし対側にできる）、重複がん（異なる臓器にできる）を特徴とする。

20 1994～1995 年にかけて、BRCA1 および BRCA2 (BRCA1/2) 遺伝子が遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) の代表的な原因遺伝子として同定されて以降、HBOC 診断目的の遺伝学的検査は BRCA1/2 を中心に行われてきた。近年、次世代シーケンサーの技術開発と市場への普及により、低価格で迅速に複数の遺伝子の配列を決定することが可能となり、海外では BRCA1/2 を含むマルチ遺伝子パネル検査 (multi-gene panel testing; MGPT) が主流となっている（遺 BQ2 参照）。一方で我が国においては保険収載がされていない（2023 年 5 月現在）。

26 2019 年から標準治療のないあるいは標準治療が終了（予定）した固形がんを対象に新規治療法を探索する目的でがん遺伝子パネル検査が、2021 年に卵巣癌の PARP 阻害剤のコンパニオン診断として myChoice™ 診断システムが保険収載された。これらの検査は体細胞（腫瘍細胞）を対象とした検査であるが、同時に生殖細胞系列由来が疑われる病的バリエーションが検出され得るため、二次的所見が疑われる場合には適切な遺伝カウンセリングと遺伝学的検査を提供する必要がある。

31 2018 年以降、国内では PARP 阻害剤の一つであるオラパリブが、BRCA 病的バリエーション保持者の乳癌、卵巣癌、膵癌および前立腺癌において順次保険適用となり、コンパニオン診断として BRCA1/2 遺伝学的検査も保険収載された。2020 年 4 月からは一部の乳癌と卵巣癌発症者に対して、遺伝医療としての血液検体による BRCA1/2 遺伝学的検査、遺伝カウンセリング、リスク低減手術 (RRM, RRSO)、

1 サーベイランスが保険適用となり、本邦でも大きなパラダイムシフトを迎えている。一方で、HBOC
2 と診断されたクライアントの家族（血縁者）および乳癌および卵巣癌以外のがん発症に対する遺伝学
3 的検査、リスク低減手術、サーベイランス等の遺伝医療は全て保険未収載であり、同じ HBOC（疑い）
4 の診断名であるにも関わらず適切な予防医療を提供できない矛盾が生じている。

5

6 ◎解説

7 ① HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群と診断された家系員

8 HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群は、その殆どががん抑制遺伝子による常染色体顕性遺伝（優性遺伝）
9 形式を呈する。第1度近親者は50%、第2度近親者は25%、第3度近親者は12.5%の確率で発端者と
10 同じ病的バリエントを保持する。HBOC において、遺伝学的検査を行い病的バリエント保持者を同定
11 し、予防介入を行うことによる予後改善効果は、乳癌や卵巣癌の発症・未発症を問わないことが示さ
12 れている⁽¹⁾。一方、病的バリエントがないことを確認することは、過剰な予防医療や、がん発症リスク
13 および次世代への遺伝伝達などの不安を低減することができる。そのため、現時点では本邦では保険
14 未収載ではあるが、発症・未発症を問わず、遺伝性腫瘍症候群の病的バリエントを保持する可能性の
15 ある血縁者への遺伝学的検査の情報提供が望ましいといえる。

16

17 ② 乳癌・卵巣癌・膵癌・前立腺癌既発症者に対する遺伝学的検査

18 NCCN ガイドラインでは HBOC 関連がんの遺伝学的検査を推奨する基準として、発症・未発症問
19 わず *BRCA1/2* 病的バリエントの検査前保持予測確率が5%以上を対象に遺伝学的検査を施行すること
20 が推奨されている⁽²⁾（表1）。HBOC 関連がんを発症した場合、未発症の血縁者を含め、MGPT によ
21 る遺伝学的検査が推奨される（2, 遺伝 BQ2, 遺伝 BQ4 参照）。しかし、本邦では HBOC 診断目的の
22 *BRCA1/2* 遺伝学的検査が一部の乳癌と卵巣癌既発症者に対してのみ保険適応になっており、経済的負
23 担を考慮して自費診療となる MGPT を実施する前に、*BRCA1/2* 遺伝学的検査を施行する事例が多い
24 のが現状である。HBOC 関連がんに関する *BRCA* 遺伝学的検査の詳細は各 BQ を参照されたい。（乳
25 癌 BQ〇〇, 卵巣癌 BQ〇〇, 膵癌 BQ1, 前立腺癌 BQ1 参照）

26

27 表1 NCCN ガイドラインの遺伝学的検査の適応基準

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">● 既知の癌易感受性遺伝子の病的バリエントを保持する家系の個人● 遺伝学的検査の基準を満たしているが、限定された検査（単一遺伝子および/または欠失重複解析未施行など）で陰性で、多遺伝子パネル検査での追加検査に関心がある個人● 腫瘍におけるゲノム検査で同定された遺伝子の病的バリエントで、生殖細胞系列でも同定された場合に臨床的意味のある● 治療や術式を決定する目的● Li-Fraumeni 症候群, Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群, リンチ症候群の検査基準に当てはまる個人
<ul style="list-style-type: none">● 既往歴あるいは家族歴<ul style="list-style-type: none">➢ 乳癌<ul style="list-style-type: none">✓ 50歳以下の乳癌✓ 治療適応の決定<ul style="list-style-type: none">1. 転移性乳癌に対する PARP 阻害剤を用いた全身治療 |
|--|

- 2. 高リスク、HER2 陰性の乳癌に対するオラパリの術後補助療法
- ✓ 病理組織学的所見
 - 1. トリプルネガティブ
 - 2. 複数の原発性乳癌
 - 3. びまん性胃がんの既往歴または家族歴がある小葉性乳癌
- ✓ 男性乳癌
- ✓ アシュケナージ系ユダヤ人の家系
- ✓ 家族歴
 - 1. 以下のいずれかを有する近親者が 1 人以上いる
 - * 50 歳以下の乳癌
 - * 男性乳癌
 - * 卵巣癌
 - * 膀胱癌
 - * 転移性もしくは高あるいは超高リスクの前立腺癌
 - 2. 本人もしくは近親者 (同じ系列の家系における第 3 度近親者内) に 3 人以上の乳癌
 - 3. 近親者 (同じ系列の家系における第 3 度近親者内) に 2 人以上の乳癌もしくは前立腺癌 (悪性度を問わない)
- ✓ 乳癌発症者 (上記の基準を満たさない), または未発症者で上記の基準のいずれかを満たす (近親者が治療適応の決定に関する基準のみを満たす場合を除く) 第一度もしくは二度近親者がいる (罹患した親族が膀胱癌または前立腺癌である場合, 追加の家族歴に基づく指示がない限り, 第一度近親者のみに検査を提供する)
- ✓ 他の基準を満たさないが, 事前の疾患リスクモデル (Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk など) に基づき *BRCA1/2* 病的バリエントを保持する確率が 5% 以上である
- 卵巣癌
- ✓ 卵巣癌 (卵管癌, 腹膜癌を含む) を発症
- ✓ 家族歴
 - 1. 未発症者で卵巣癌 (卵管癌, 腹膜癌を含む) を発症した第 1 度もしくは第 2 度近親者がいる
 - 2. 他の基準を満たさないが, 事前の確率モデル (例: Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk) に基づき *BRCA1/2* 病的バリエントを保持する確率が 5% 以上である
- 膀胱癌
- ✓ 膀胱癌を発症
- ✓ 家族歴
 - 膀胱癌と診断された個人の第 1 度近親者
- 前立腺癌
- ✓ 転移性前立腺癌
- ✓ 高もしくは超高リスク群の前立腺癌
- ✓ 近親者に 1 名以上の下記の個人がいる
 - 1. 50 歳以下の乳癌,
 - 2. トリプルネガティブ乳癌
 - 3. 男性乳癌
 - 4. 卵巣癌
 - 5. 膀胱癌
 - 6. 転移性, 高リスクまたは超高リスク群の前立腺癌
- ✓ 近親者 (同じ系列の家系における第 3 度近親者内) に 2 人以上の乳癌または前立腺癌がいる
- ✓ アシュケナージ・ユダヤ人の家系
- ✓ 既発症者 (上記の検査基準を満たさない), または未発症者で上記のいずれかの基準 (近親者が治療適応の決定に関する基準のみを満たす場合を除く) を満たす第一度近親者がいる

1

2 > 乳癌

3 乳癌の 5~10%は遺伝性と報告されており、その約半数が *BRCA1/2* の生殖細胞系列病的バリエーション
 4 を有している^(3, 4)。単発性乳癌と診断された女性 35,409 人が 25 遺伝子のがん易罹患性遺伝子パネル
 5 検査を受けたところ、約 9.3%に生殖細胞系列病的バリエーションが認められ、そのうち約 50%が
 6 *BRCA1/2* であったが、その他に *CHEK2* (11.7%), *ATM*(9.7%), *PALB2* (9.3%)が高頻度に認めら
 7 れた⁽⁵⁾。選択バイアスのない日本人女性の乳癌患者 7,051 人を対象とした 11 遺伝子による遺伝性乳癌
 8 関連遺伝子パネル検査の結果では、404 人 (5.7%) にいずれかの遺伝子に生殖細胞系列病的バリエ
 9 ーションが認められた。うちわけは、*BRCA1* が 102 人 (1.45%), *BRCA2* が 191 人 (2.71%), *CHEK2* が
 10 26 人 (0.37%), *PALB2* が 28 人 (0.4%), *ATM*が 22 人 (0.31%) であり、*TP53* (Li-Fraumeni 症候群)
 11 や *PTEN* (Cowden 症候群) の病的バリエーションも少数に認められた⁽⁶⁾。*BRCA1/2*病的バリエーションを保
 12 持する場合、女性の生涯乳癌リスクは約 40~70%となる⁽⁷⁾。その他 *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *TP53*,
 13 *STK11* は高リスク、*ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* は中リスクの乳癌易罹患性遺伝
 14 子として知られている⁽⁸⁻¹⁰⁾。乳癌罹患女性は罹患者が多いため、家族歴・病歴などの表現型から対象
 15 を限定して遺伝学的検査を提供するのか (表 1), すべての乳癌患者に提供するのかが費用対効果等も
 16 考慮したうえで決定すべき問題である。

17

18 > 卵巣癌

19 卵巣癌における *BRCA1/2* の病的バリエーションの割合は、人種差はあるが 5~30%の頻度で認められる
 20 ⁽¹¹⁾。日本人の卵巣癌 230 人では、*BRCA1* が 19 人 (8.3%), *BRCA2* が 8 人 (3.5%) に病的バリエ
 21 ーションが検出された⁽¹²⁾。検査前保持予測確率 5%という視点からみて、全卵巣癌既発症者に対し *BRCA* 遺
 22 伝学的検査が推奨される。*BRCA* 以外の生殖細胞系列病的バリエーションの頻度は、米国の 2 つの州で遺
 23 伝学的検査を受けた卵巣癌患者のコホート研究において、*CHEK2* (1.4%), *BRIP1* (0.92%), *MSH2*
 24 (0.79%), *ATM* (0.64%), *RAD51C* (0.58%), *RAD51D* (0.48%), *PALB2* (0.4%), *MSH6* (0.4%)と
 25 報告されている⁽¹³⁾。*BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* の病的バリエーションは、卵巣癌の既往がある女性の
 26 1.6%に認められた⁽¹⁴⁾。NCCN ガイドラインや UK consensus では、*PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*,
 27 *BRIP1* は卵巣癌の生涯発症リスクが 5%以上あり、50 歳になる前に RRSO が考慮されるべき遺伝子と
 28 している^(2, 15)。

29

30 > 膵癌

31 2,445 人の膵癌患者に対し、25-35 遺伝子の MGPT を施行した結果、271 人 (11.1%) に生殖細胞系
 32 列病的バリエーションが認められ、頻度の高い順に *BRCA2* (2.9%), *ATM* (2.1%), *BRCA1* (1%), *PALB2*
 33 (0.9%)であった⁽¹⁶⁾。日本人の症例対照研究の報告では、1,005 人の膵癌患者に対して 27 遺伝子の
 34 MGPT を施行し、67 人 (6.67%) に病的バリエーションを認め、*BRCA2* が 25 人 (2.49%), *ATM*が 17
 35 人 (1.69%), *BRCA1* が 9 人 (0.9%), *APC*と *PALB*が各 2 人(0.2%)であり、対照群に比べて有意に高
 36 く (OR 7.9-23.6) 病的バリエーションを保持していた⁽¹⁷⁾。選択バイアスのない膵癌患者のうち約 2~5%
 37 で *BRCA1/2* の病的バリエーションが認められる。検査前保持予測確率が 5%以下であるが、膵癌は診断時
 38 に切除可能とされるのは 10% - 15%で、約 50%は予後不良の切除不能膵癌 (局所進行または転移性)

1 で診断されているとされ⁽¹⁸⁾, 診断後速やかに患者の遺伝学的検査を行うことが, 血縁者診断に繋げる
2 うえで重要と考えられる⁽²⁾。Abe らのレビューによると, 膵癌患者に高頻度に認められる遺伝子の相
3 対危険度はそれぞれ *BRCA2* (2.3-3), *BRCA1* (3.5-10), *PALB2* (2.4), *ATM*(2.4)であるが, *MLH1*
4 (7.8), *STK11* (76.2), *TP53* (7.3), *CDKN2A* (13-39) においてはより高い相対危険度を示す膵癌
5 関連遺伝子であることが指摘されており, 膵癌患者に対してはこれらの遺伝子についても遺伝学的検
6 査が推奨されている⁽¹⁹⁾。

7 8 ▶ 前立腺癌

9 局所性前立腺癌患者における癌易罹患性遺伝子病的バリエーションの割合は, The Cancer Genome Atlas
10 (TCGA)のデータでは 4%であり, 17 の DNA 修復遺伝子を搭載した MGPT を施行した結果では
11 4.6%と報告されている⁽²⁰⁾。一方で家族性前立腺癌を対象とした場合は 7.3%⁽²¹⁾, 転移性前立腺癌で
12 は 11.8%⁽²²⁾ に病的バリエーションが認められた。Castro らは, 前立腺癌症例の臨床病理学的特徴を調べ
13 た結果, 悪性度の高い低分化癌 (グリソンスコア \geq 8), 進行性, 転移性の症例に, *BRCA1/2* 病的バリエ
14 アントを保持者が有意に多くみられた⁽²³⁾。*BRCA1/2* 以外の生殖細胞系列変異として *ATM*, *PALB2*,
15 *CHEK2*, ミスマッチ修復関連遺伝子, *HOXB13* 等が高頻度に認められた⁽²⁴⁾。日本人の選択バイアス
16 のない前立腺癌患者 7,636 人に前立腺癌易罹患性 9 遺伝子のパネル検査を施行した結果, 2.9%に生殖
17 細胞系列病的バリエーションを認め, このうち *BRCA1/2* は 1.3% (*BRCA1* (0.2%), *BRCA2* (1.1%)) で
18 認められた⁽²⁵⁾。これらの報告を踏まえると, 悪性度の高い低分化, 進行・転移性, 家族歴の有する前
19 立腺癌症例において, 遺伝学的検査が推奨される。

20
21 以上よりそれぞれのがん種に応じた検査対象者に遺伝学的検査が推奨される。病的バリエーション検出
22 率, 効率性の観点から MGPT が推奨されるが, 保険未収載の医療技術のためクライアントの経済的負
23 担が大きい。また, 本邦では現時点で薬剤使用のコンパニオン診断となっていない。適切な対象 (遺
24 伝性腫瘍症候群) に, がん治療と予防を提供するために, 早期の MGPT の保険収載が望まれる。

25 26 ③ 腫瘍細胞を対象とした遺伝子検査

27 ▶ がんゲノムプロファイリング検査 (cancer genomic profiling testing : CGP)

28 CGP は次世代シーケンサーを用いて腫瘍細胞の遺伝子変異やゲノムの変化を網羅的に調べ, ゲノ
29 ム情報に基づく治療法を探索する検査である。本邦では 2019 年 6 月から腫瘍と血液を用いた
30 matched-pair test である OncoGuideTMNCC オンコパネル(NCCOP)と tumor-only test である
31 FoundationOne[®]CDx がんゲノムプロファイル(F1CDx)の 2 つの検査が保険収載された。CGP は一定
32 の割合で生殖細胞系列に関わる情報 (germline findings: GF) を検出する。NCCOP では確定した
33 pathogenic germline variant (PGV)として検出されるが, F1CDx では腫瘍組織のみの検査となるため,
34 生殖細胞系列バリエーションと体細胞バリエーションの区別がつかない presumed germline pathogenic variant
35 (PGPV)として検出され, 臨床的に actionable な遺伝子に対して, 生殖細胞系列検査での確認検査が提
36 案される。2021 年 8 月より新たに保険収載された FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイ
37 ル (F1LCDx) は, 血液中の循環腫瘍 DNA を用いることで, がん関連遺伝子を解析する。F1LCDx は
38 腫瘍組織を用いた検査に比べ同定される体細胞バリエーションのアレル頻度は低い値となり, 生殖細胞系

1 列バリエーション疑いの判定が容易と予想されるが、F1CDx と同様に PGPV として検出されるので、
2 PGPV の確認検査の提案が必要である。

3 欧州臨床腫瘍学会では、*BRCA1/2* は germline conversion rate (GCR) が 80%以上と高く、また他
4 の相同組換え修復関連遺伝子である *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *CHEK2* やミスマッチ修
5 復関連遺伝子などの GCR が高い遺伝子に PGPV が検出された際には、医学的観点からも生殖細胞系
6 列の確認検査が推奨されている。一方 *TP53*, *APC*, *STK11* は GCR が 2%未満であり、標的臓器の病
7 歴や家族歴など特徴的な表現型を呈していなければ開示の対象とされていない^(26, 27)。エキスパートパ
8 ネルで検討される GF は 5~10%程度の確率で検出されるため、適切に評価することで、必要な情報を
9 提供する機会を保障し、不必要な情報を回避することが肝要である。

10 腫瘍組織からの解析で生殖細胞系列由来のバリエーションが検出されない場合もある。F1CDx では、
11 *BRCA1/2* の大規模な欠失・挿入、逆位などの遺伝子再構成は、卵巣癌患者の 5%で検出されない可能
12 性があると注意喚起がなされている。また腫瘍組織中の *BRCA(tBRCA)*で検出されない生殖細胞系列
13 *BRCA(gBRCA)*が 5.9~12.1%を占めると報告されている⁽²⁸⁾。腫瘍組織の検査では生殖細胞系列の検
14 査の代わりにならないので、PARP 阻害剤の治療を受けるべき患者（乳癌、膵癌患者では *gBRCA* の病的
15 バリエーションが適応判断に必要）や血縁者診断における遺伝学的検査の機会を見逃す可能性がある。

16

17 > 相同組換え修復欠損 (Homologous recombination deficiency: HRD) 検査

18 腫瘍細胞における HRD を評価する myChoice 診断システムは、PARP 阻害剤のコンパニオン診断と
19 して、卵巣癌のみに保険収載されている。ゲノム不安定性 (genomic instability: GI) スコアと *tBRCA*
20 のバリエーションを検出できるが、卵巣癌を対象とした HRD 検査において、*tBRCA* の約 70%が *gBRCA*
21 であるため、CGP 同様に生殖細胞系列の遺伝学的検査が必要となる^(29, 30)。また *gBRCA* 陰性でも GI
22 スコア陽性(>42)例で病歴や家族歴がある場合は、*BRCA* 以外の HR 関連遺伝子の生殖細胞系列病的バ
23 リエーションの報告 (~7%)がなされているため、HR 関連遺伝子の搭載された MGPT を提案する⁽³¹⁾。

24 CGP と同様に *tBRCA* 陰性例でも *gBRCA* 陽性例が存在する。Myriad Genetics 社によると、大規模
25 なる挿入・逆位等の構造異常は検出されないことがあり、SOLO1 試験において、*gBRCA* 陽性 292 例
26 中 8 例 (2.7%) に *tBRCA* 遺伝子変異が確認されなかったと報告されている⁽³²⁾。卵巣癌に対しては治
27 療に関係なく *gBRCA* の保険適応があるので、HRD 検査とは別に *BRCA* 遺伝学的検査を提供すること
28 が望ましい。

29

30 以上より、CGP や HRD 検査で生殖細胞系列変異が疑われる場合は、十分な遺伝カウンセリングの
31 元に遺伝学的検査を提案する。しかし病歴と家族歴から遺伝性腫瘍症候群の可能性が高い症例に対し
32 ては、体細胞の情報のみにとらわれず、生殖細胞系列の検査を考慮すべきである。

33

34 ④ オラパリブのコンパニオン診断としての *BRCA1/2* 遺伝学的検査

35 本邦において、PARP 阻害剤(オラパリブ)の保険適応に必要なコンパニオン診断としての *BRCA1/2*
36 遺伝学的検査が保険収載されている (表 2)。薬剤選択のために行う場合でも、HBOC 診断目的と同じ
37 検査となるため、遺伝情報の特性を検査前に行うことが肝要である⁽³³⁾ (遺伝総論および遺伝 BQ4 参
38 照)。

1 表 2 オラパリブのコンパニオン診断としての *BRCA1/2* 遺伝学的検査

- 進行卵巣癌 (III, IV期) における初回化学療法後の維持療法¹
- がん化学療法歴のある HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
- HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
- 遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌²
- 治癒切除不能な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

- 2 1. 体細胞 BRCA 変異 (FoundationOne CDx) も含む
3 2. 体細胞 BRCA 変異 (FoundationOne CDx, FoundationOne® Liquid CDx) も含む
4

5 **【参考文献】**

- 6 1. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation
7 carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010 ;304(9):967-75.
8 2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial
9 High-Risk Assessment : Breast, Ovarian, and Pancreatic, ver2. 2023
10 3. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. N
11 Engl J Med. 2021 ;384(5):440-451.
12 4. Fasching PA, Yadav S, Hu C, et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic
13 Breast Cancer -Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. J Clin Oncol. 2021 ;39
14 (15):1619-1630.
15 5. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene
16 panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017 ;123(10):1721-1730.
17 6. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051
18 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018 ;9(1):4083.
19 7. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
20 8. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association
21 Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021 ;384(5):428-439.
22 9. O'Shaughnessy J, Brezden-Masley C, Cazzaniga M, et al. Prevalence of germline BRCA mutations in HER2-negative
23 metastatic breast cancer: global results from the real-world, observational BREAKOUT study. Breast Cancer Res.
24 2020 ;22(1):114.
25 10. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast
26 Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. J Clin Oncol. 2019 ;37(15):1305-1315.
27 11. Sekine M, Nishino K, Enomoto T. Differences in Ovarian and Other Cancers Risks by Population and BRCA
28 Mutation Location. Genes (Basel). 2021 ;12(7):1050.
29 12. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing
30 in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget. 2017 ;8(68):112258-112267.
31 13. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast
32 Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. J Clin Oncol. 2019 ;37(15):1305-1315
33 14. Cummings S, Roman SS, Saam J, et al. Age of ovarian cancer diagnosis among BRIP1, RAD51C, and RAD51D
34 mutation carriers identified through multi-gene panel testing. J Ovarian Res. 2021 ;14(1):61.
35 15. Hanson H, Kulkarni A, Loong L, et al. UK consensus recommendations for clinical management of cancer risk for
36 women with germline pathogenic variants in cancer predisposition genes: RAD51C, RAD51D, BRIP1 and PALB2. J
37 Med Genet. 2022 ;jmg-2022-108898.

- 1 16. Gardiner A, Kidd J, Elias MC, et al. Pancreatic Ductal Carcinoma Risk Associated With Hereditary Cancer-Risk
2 Genes. *J Natl Cancer Inst.* 2022 ;114(7):996-1002. doi: 10.1093/jnci/djac069.
- 3 17. Mizukami K, Iwasaki Y, Kawakami E, et al. Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of
4 carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes. *EBioMedicine.* 2020 ;60:103033.
- 5 18. Pancreatic Cancer: A Review. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. *JAMA.* 2021 ;326(9):851-862.
- 6 19. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, et al. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021 ;26(10):1784-1792.
- 7 20. Lee DJ, Hausler R, Le AN, et al. Association of Inherited Mutations in DNA Repair Genes with Localized Prostate
8 Cancer. *Eur Urol.* 2022 ;81(6):559-567.
- 9 21. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in
10 familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer.* 2014 ;110(6):1663-72
- 11 22. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate
12 Cancer. *N Engl J Med.* 2016 ;375(5):443-53.
- 13 23. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement,
14 distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013 ;31(14):1748-57.
- 15 24. Finch A, Clark R, Vesprini D, et al. An appraisal of genetic testing for prostate cancer susceptibility. *NPJ Precis
16 Oncol.* 2022 ;6(1):43.
- 17 25. Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, et al. Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate
18 Cancer and 12 366 Controls. *J Natl Cancer Inst.* 2020 ;112(4):369-376.
- 19 26. Kuzbari Z, Bandlamudi C, Loveday C, et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer
20 patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol.* 2023 ;34(3):215-227.
- 21 27. 厚生労働科学研究費倫理的・社会的課題研究事業 「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現 に向け
22 た倫理社会的課題抽出と社会環境整備」研究班 研究代表者 小杉真司. がん遺伝子パネル検査 二次的所見 検討資料
23 Ver 1.0. 2021 年 8 月 16 日
- 24 28. Frugtinet B, Morgan S, Murray A, et al. The detection of germline and somatic BRCA1/2 genetic variants through
25 parallel testing of patients with high-grade serous ovarian cancer: a national retrospective audit. *BJOG.*
26 2022 ;129(3):433-442
- 27 29. Oda K, Aoki D, Tsuda H, et al. Japanese nationwide observational multicenter study of tumor BRCA1/2 variant
28 testing in advanced ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2023 ;114(1):271-280.
- 29 30. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the
30 Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015 ;5(11):1137-54.
- 31 31. da Cunha Colombo Bonadio RR, Fogace RN, et al. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review
32 of its epidemiology and management. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 ;73(suppl 1):e450s.
- 33 32. Myriad Genetics 社内資料 : myChoice 診断システム承認時評価資料。 [https://myriadgenetics.jp/wp-](https://myriadgenetics.jp/wp-content/uploads/2022/09/Myriad_Genetics_myChoice_OvarianCancer2021.pdf)
34 [content/uploads/2022/09/Myriad_Genetics_myChoice_OvarianCancer2021.pdf](https://myriadgenetics.jp/wp-content/uploads/2022/09/Myriad_Genetics_myChoice_OvarianCancer2021.pdf)
- 35 33. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 日本医学会 2022 年 3 月
- 36

1 遺伝 BQ2

2 HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群が疑われるクライアントにどのよう 3 な検査を施行するか？

4 ◎ステートメント

6 HBOC を含む遺伝性腫瘍が疑われるクライアントでの遺伝学的検査の国際標準は多遺伝子パネル検査
7 (multi-gene panel testing: MGPT) である。MGPT では、*BRCA1*、*BRCA2* をはじめとする相同組換え修
8 復関連遺伝子、ミスマッチ修復関連遺伝子を含む多数の高～中浸透率遺伝子における生殖細胞系列の
9 バリエントを一度に検出することが可能である。MGPT で考慮すべき点は、VUS の検出率が高くなるこ
10 と、予想外の病的バリエントが検出される可能性があること、臨床的有用性が不明な病的バリエント
11 への対応が必要となる可能性があること、である。今後本邦においても、MGPT が、結果解釈の支援体
12 制や症例登録体制を整備したうえで、保険収載された遺伝性腫瘍診断の標準的検査法になることが望
13 まれる。

14 ◎背景

15 近年、多遺伝子パネル検査 (MGPT) を用いた解析から、*BRCA1*、*BRCA2* 以外の遺伝子と乳癌、
16 卵巣癌、膵癌、前立腺癌の発症リスクに関するデータが集積されている。世界的に引用される全米総
17 合がん情報ネットワーク National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、
18 *BRCA1* と *BRCA2* をはじめとする相同組換え修復 (homologous recombination repair: HRR) 関連遺
19 伝子や DNA 損傷修復 (DNA damage repair: DDR) 関連遺伝子、ミスマッチ修復 (mismatch repair:
20 MMR) 関連遺伝子について、HBOC を含む遺伝性腫瘍症候群と診断される症例に対して推奨される
21 医学的管理が、関連臓器ごとに随時更新されている。MGPT には *BRCA* 以外の HRR 関連遺伝子、卵
22 巣癌と関連のあるリンチ症候群の原因遺伝子やその他の高浸透率遺伝子などが含まれていることが
23 多い。がんの現病歴、既往歴、家族歴から HBOC を含む遺伝性腫瘍を疑う来談者での遺伝カウンセリング
24 ングでは、*BRCA1*、*BRCA2* 以外の遺伝子に関する情報提供が必須となっている。
25

26 ◎解説

27 ① 本邦における遺伝学的検査の種類

28 現病歴、既往歴、家族歴から HBOC を疑う症例での遺伝学的検査では本邦において、保険収載され
29 た *BRCA* 単独の遺伝学的検査 (BRACAnalysis 診断システム) と、複数の生殖細胞系列の遺伝子を解
30 析する MGPT がある。MGPT は 2023 年 6 月現在保険収載されていない。*BRCA* 遺伝学的検査の使用
31 目的・効果は、PARP 阻害剤のオラパリブの乳癌患者、卵巣癌患者、膵癌患者又は前立腺癌患者への
32 適応を判定するための補助 (コンパニオン診断) と、HBOC のリスクが高い患者を特定して医学的管
33 理決定に必要な罹患リスク判定 (HBOC の遺伝学的検査) で承認されている^[1]。卵巣癌、卵管癌、腹
34 膜癌患者と一部の乳癌患者では、BRACAnalysis を用いた HBOC の遺伝学的検査の実施が可能である。
35

1 *BRCA* 遺伝学的検査の測定原理は PCR 法とサンガーシーケンス法によるシーケンスバリエーションの
 2 検出と、マルチプレックス PCR 法による大規模再構成の検出である。
 3 一方、次世代シーケンシング（next generation sequencing: NGS）技術を用いた MGPT の医療実装
 4 が 2010 年頃より解析コストの低価格化によって進み、生殖細胞系列について一度に多くの遺伝子の同
 5 時解析が臨床検査として実施可能となった。2013 年以降は米国連邦最高裁判所の判決によって Myriad
 6 Genetics 社の特許独占が解除されたことを契機に、*BRCA1* と *BRCA2* に関する遺伝子解析診断へ
 7 Myriad 以外の複数の検査開発会社や遺伝子診断サービス会社が参入可能となり MGPT の開発が進ん
 8 だ。米国での後ろ向きコホート研究によると 2015 年下半期には、乳癌患者での遺伝学的検査での
 9 MGPT の実施件数（調査対象の 66.5%）が *BRCA* 単独の遺伝学的検査数（同・33.5%）の約 2 倍に達
 10 したことが報告されている^[2]。
 11 MGPT では、*BRCA1*、*BRCA2* および *BRCA* 以外の HRR 関連遺伝子（*ATM*、*CHEK2*、*BARD1*、
 12 *BRIP1*、*PALB2*、*RAD51C*、*RAD51D* など）、MMR 関連遺伝子（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、
 13 *EPCAM*）、他の遺伝性腫瘍の原因遺伝子（*TP53*、*PTEN*、*STK11*、*CDH1*）など高～中浸透率遺伝子
 14 を主体とした 30～70 個程度の遺伝子を包含する MGPT が、国内の複数の登録衛生検査所から提供さ
 15 れている。

16

17 ② MGPT が遺伝性腫瘍診断に必要な理由と MGPT の種類

18 MGPT の遺伝性腫瘍診断における臨床的有用性は 2010 年代にすでに米国から報告されている。選
 19 択バイアスのない卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者 360 症例を対象に実施した MGPT による検討や *BRCA*
 20 遺伝学的検査未実施の乳癌患者 1781 症例を対象にした MGPT によるコホート研究では、21～25 個の
 21 遺伝子を搭載した MGPT によって、*BRCA* 単独の遺伝学的検査に比べて病的バリエーションの検出率は約
 22 1.3～1.5 倍向上した^[3] ^[4]。卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者では、*BRCA* 以外の HRR 関連の 10 遺伝子に
 23 病的バリエーションが約 6 %で検出された^[3]。乳癌患者では、*BRCA* 以外の乳癌や卵巣癌の易罹患性遺伝
 24 子に病的バリエーションが 3.9%で検出され、他の遺伝性腫瘍原因遺伝子（リンチ症候群の原因遺伝子の
 25 MMR 遺伝子、Li-Fraumeni 症候群の原因遺伝子の *TP53* 遺伝子等）に病的バリエーションが約 0.4%で検
 26 出された^[4]。遺伝性腫瘍の検出率向上とともに、MGPT を実施しなければ乳癌や卵巣癌患者の中の一
 27 定割合（患者数を母数とすると数%であるが、*BRCA* 病的バリエーション陽性者数比では約 1/3～約半数相
 28 当）で、遺伝性腫瘍の適切な診断や癌易罹患性のリスク評価の機会を逸する可能性があることを示し
 29 ている。乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌患者を対象に 8～79 遺伝子を搭載した MGPT による生殖細胞
 30 系列解析を行った本邦の報告では、病的バリエーションの検出率は *BRCA* 単独の遺伝学的検査に比べて
 31 MGPT では約 1.3～2.3 倍向上することが示された^[5] ^[6] ^[7] ^[8]。HBOC を含む遺伝性腫瘍を疑う症例に
 32 対する MGPT では、*BRCA* を含む HRR 関連遺伝子約 10～12 個（*ATM*、*BARD1*、*BRCA1*、*BRCA2*、
 33 *BRIP1*、*CHEK2*、*PALB2*、*RAD51C*、*RAD51D*、*FANCC*、*FANCM* など Fanconi anemia 関連遺伝子）
 34 と MMR 修復関連遺伝子 5 個（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*EPCAM*）に加えて、遺伝性乳癌や
 35 遺伝性膀胱癌の表現型を示す他の遺伝性腫瘍の原因遺伝子（*TP53*、*PTEN*、*STK11*、*CDH1* など）を含
 36 む 20～30 個程度の遺伝子が鑑別診断を備える上では必要と考えられる^[9] ^[10]。それ以上のサイズの、

1 例えば 60~70 個の遺伝子を搭載した MGPT は、遺伝性神経内分泌腫瘍などを含めた幅広い遺伝性腫
2 瘍を鑑別する場合や、がんの既往歴や家族歴からでは特定の遺伝性腫瘍に絞り込めない場合あるいは、
3 家族歴の情報に乏しい場合、家族歴の情報がない場合などでの使用が挙げられる。リスク評価の参考
4 となるものの現時点では臨床的有用性が明らかではない遺伝子 (*FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *XRCC2*
5 など) で病的バリエントが検出された場合には、カンファレンスによる協議を経てからクライアント
6 に結果返却する体制や、今後の新たなエビデンス樹立に向けた症例登録や症例追跡のできる体制下で
7 の実施が望まれる。低リスク遺伝子については遺伝子数を増やしても乳癌卵巣癌患者での病的バリア
8 ントの検出率の向上は軽微であることが言われている^[11]。

9 10 ③ MGPT による *BRCA* 以外の病的バリエントの検出例の最近の報告

11 HBOC 関連腫瘍 (乳癌, 卵巣癌, 膵癌) 患者での MGPT の臨床的有用性の報告が、世界の各地域
12 から相次いでいる。本邦での MGPT を用いたコホート研究では、*BRCA* あるいは HRR 関連遺伝子以
13 外の想定外の遺伝子の例として、乳癌患者においては (*TP53*, *PTEN*, *NF1*, *CDH1*, *STK11*) に病的
14 的バリエントが約 0.5% で検出された。卵巣癌患者や膵癌患者では、HRR 関連遺伝子 (*RAD51D*,
15 *ATM*, *MRE11A*, *FANCC*) とほぼ同数 (約 3%) で MMR 遺伝子等に病的バリエントが検出された。
16 前立腺癌患者では、HRR 関連遺伝子 (*ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *NBN*) (約 0.9%) とほぼ同
17 数 (0.8%) で、*HOXB3* に病的バリエントが検出された^{[5] [6] [7] [8]}。欧州からは、若年発症、多発ある
18 いは多重癌発症の強い個人歴や、第一度近親者に二人以上の癌発症者の家族歴を有する乳癌、卵巣癌、
19 膵癌患者で 22 遺伝子搭載の MGPT を用いた検討で、*BRCA* 野生型の 205 症例中 31 症例 (15.1%) に
20 *BRCA* 以外の遺伝子 (*PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *MUTYH*, *MSH2*, *RAD51C*) の生殖細胞系列病的
21 バリエントが検出された^[12]。検出率の高い遺伝子は癌種ごとに異なるものの三つの癌種に共通して検
22 出された遺伝子は *MUTYH* と *ATM* であった。なお、*MUTYH* のヘテロ接合性病的バリエントに対す
23 る乳癌、卵巣癌、膵癌のサーベイランスは、NCCN ガイドラインでは推奨されていない。中東地域か
24 らは、乳癌患者 1310 症例を対象にした 20 遺伝子搭載の MGPT により 184 症例 (14.0%) に生殖細胞
25 系列病的バリエントの検出の報告があり、そのうち約半数 (90 症例, 48.9%) で *BRCA1* または
26 *BRCA2* の病的バリエントであり、他の約半数の症例 (94 症例, 51.9%) では *BRCA* 以外の遺伝子の
27 病的バリエントであった。*BRCA* 以外に検出頻度の高い遺伝子は *APC*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2* であ
28 った^[13]。HRR 関連遺伝子や MMR 関連遺伝子をはじめ、*TP53* や *APC* などの他の遺伝性腫瘍の原因
29 遺伝子で高浸透率の遺伝子を解析対象に含む MGPT によって、HBOC をはじめとする遺伝性腫瘍の
30 検出率向上につながることを示唆される。

31 32 ④ MGPT による VUS の検出頻度と VUS の取り扱い

33 解析遺伝子数の多い MGPT では病的意義不明のバリエント (variant of unknown significance: VUS)
34 検出の頻度が、*BRCA* 単独の遺伝学的検査より高くなることに留意が必要である。癌種選択のない全
35 癌種患者 2984 症例を対象とした 83 遺伝子の MGPT では、病的バリエントは 13.3% (397/2984) で
36 検出され、VUS は 47.4% (1415/2984) で検出された^[14]。乳癌患者 1781 症例で 25 遺伝子を解析する

1 MGPT では病的バリエーションは 13.5% (241/1781) で検出され、VUS は 41.7% (742/1781) で検出さ
2 れた^[4]。前立腺癌患者 3607 症例を対象にした 14 遺伝子の MGPT では、病的バリエーションは
3 17.2%(620/3607)で検出され、VUS は 25.9% (936/3607) で検出された^[15]。MGPT による VUS の解
4 釈には人種差の影響も考慮が必要である。遺伝学的検査を受検した 5026 症例の乳癌患者対象の大規模
5 コホート解析では、MGPT による VUS の検出は、黒人やアジア人での VUS 検出率は白人に比べて高
6 かった^[2]。VUS 検出率は、白人：23.7%、黒人：44.5%、アジア人：50.2%であった。VUS 検出時に
7 は、MGPT を提供する検査会社への VUS の根拠の確認や、独自に VUS を解釈できる体制も求められ
8 る (BQ6 を参照)。VUS の検出が *BRCA* 単独の遺伝学的検査の場合より頻度が増えることは、検査前
9 の遺伝カウンセリングで提供すべき情報である。

11 ⑤ MGPT のコストの現状と今後

12 MGPT は本邦では保険未収載であり (2023 年 6 月時点)、クライアントに高額な負担が生じている。
13 検査にかかるコストが MGPT 実施の障壁になることは海外でも指摘がされている^[16]。複数の遺伝性腫
14 瘍の鑑別を要する場合には MGPT が、検査のコストと効率性の双方において利点があると考えられる。
15 本邦の保険医療制度下での独特ともいえる MGPT の使い方となるが、術式決定やコンパニオン診断を
16 目的に保険診療の *BRCA* 遺伝学的検査を先行して、*BRCA* に病的バリエーション陰性の場合に、他の遺伝
17 子のリスク評価のため MGPT を行う方法もある。薬剤選択や術式選択が必要な場合には、結果返却ま
18 での期間 (turnaround time: TAT) が短い *BRCA* 遺伝学的検査を先行させることが適切な症例もある。
19 *BRCA* 遺伝学的検査あるいは MGPT が乳癌、卵巣癌予防に寄与する費用対効果が言われており^[17]、
20 MGPT の保険収載によっては今後、マクロレベルでの医療費削減の効果が期待される。

22 ⑥ MGPT の使い方の例

23 HBOC を含む遺伝性腫瘍を疑う癌発症者のクライアントでは MGPT が今後の標準的な遺伝学的検
24 査と考えられる。*BRCA* 病的バリエーション陰性の場合に、他の遺伝子のリスク評価のため MGPT を使
25 用する。また、若年発症や両側発症症例などでは MGPT を第一選択とする使い方と挙げられる。最近
26 の欧州からの報告では、乳癌、卵巣癌、膵癌患者を対象に 22 遺伝子の MGPT を実施した研究や、両
27 側乳癌患者を対象に 22 遺伝子の MGPT を実施した調査では、MGPT を実施しなければ HBOC 関連
28 腫瘍患者の 15.1%、HBOC を強く疑う個人歴の乳癌患者の 14.4%が適切な遺伝学的診断の機会を逸し
29 た可能性が示されている^{[12] [18]}。

30 一方で *BRCA1*、*BRCA2* の遺伝学的検査の適応となる癌患者では、*BRCA1* または *BRCA2* に病的バ
31 リエーションが検出されるのは 33.1% (半数以下) であり、Lynch 症候群の遺伝学的検査の適応となる癌
32 患者でも Lynch 症候群の原因遺伝子に病的バリエーションが検出されるのは 46.2%との報告もある^[19]。遺
33 伝性腫瘍ごとの遺伝学的検査実施の適応基準に当てはまっても単一遺伝子の遺伝学的検査では適切な
34 遺伝学的診断やリスク評価が得られないケースが半数以上であることを考慮すると、MGPT を標準的
35 な遺伝学的検査と位置付けることは、遺伝性腫瘍検出を目的とする上で MGPT の合理的な使い方であ
36 る。乳癌卵巣癌を予測する疾患リスクモデル (BRACAPRP, BOADICEA) やリンチ症候群を予測する

1 計算モデル（PREMM5, MMRpro), 多遺伝子でのリスク評価を行うモデル（PREMMplus）も開発さ
2 れており^{[20] [21] [22] [23]}, これらの計算モデルも併用した遺伝性腫瘍の予測から, MGPT を行い, 希望す
3 る遺伝子の結果だけを開示する方法が考えられる。

4

5 【キーワード】

6 non-BRCA, beyond BRCA, multigene panel testing (MGPT), moderate penetrance genes, risk
7 assessments

8

9 【参考文献・参考にした二次資料】

10 (1) BRACAnalysis 診断システム

11 https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/md/PDF/171094/171094_23000BZI00008000_A_01_09.pdf

12 1 PMDA. BRACAnalysis 診断システム添付文書.

13 2 Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, Deapen DM, Abrahamse P, Bondarenko I *et al.* Uptake, Results, and
14 Outcomes of Germline Multiple-Gene Sequencing After Diagnosis of Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1066-
15 1072.

16 3 Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM *et al.* Mutations in 12 genes for inherited ovarian,
17 fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;
18 108: 18032-18037.

19 4 Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K *et al.* Frequency of mutations in individuals with
20 breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel.
21 *Cancer* 2015; 121: 25-33.

22 5 Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C *et al.* Germline pathogenic variants of
23 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* 2018; 9: 4083.

24 6 Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H *et al.* Prevalence of pathogenic germline
25 variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; 8:
26 112258-112267.

27 7 Mizukami K, Iwasaki Y, Kawakami E, Hirata M, Kamatani Y, Matsuda K *et al.* Genetic characterization of pancreatic
28 cancer patients and prediction of carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes.
29 *EBioMedicine* 2020; 60: 103033.

30 8 Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, Liu X, Kamatani Y, Takahashi A *et al.* Germline Pathogenic Variants in 7636
31 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112: 369-376.

32 9 Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes
33 to Test? *Int J Mol Sci* 2020; 21.

34 10 Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci* 2021; 23.

35 11 Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening,
36 treatment, and prognosis. *Breast Cancer* 2020.

- 1 12 Bono M, Fanale D, Incorvaia L, Cancelliere D, Fiorino A, Calo V *et al.* Impact of deleterious variants in other genes
2 beyond BRCA1/2 detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing:
3 looking over the hedge. *ESMO Open* 2021; 6: 100235.
- 4 13 Abdel-Razeq H, Abujamous L, Al-Azzam K, Abu-Fares H, Bani Hani H, Alkyam M *et al.* Guideline-Based, Multi-
5 Gene Panel Germline Genetic Testing for at-Risk Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*
6 2023; 15: 1-10.
- 7 14 Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S *et al.* Comparison of Universal Genetic
8 Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol* 2021;
9 7: 230-237.
- 10 15 Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E *et al.* Prevalence of Germline Variants in Prostate
11 Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol* 2019; 5: 523-528.
- 12 16 Silver EL, Niell-Swiler M. Should all patients undergoing genetic testing for hereditary breast cancer syndromes be
13 offered a multigene panel? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2022; 34: 36-40.
- 14 17 Koldehoff A, Danner M, Civello D, Rhiem K, Stock S, Muller D. Cost-Effectiveness of Targeted Genetic Testing for
15 Breast and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Value Health* 2021; 24: 303-312.
- 16 18 Fanale D, Incorvaia L, Filorizzo C, Bono M, Fiorino A, Calo V *et al.* Detection of Germline Mutations in a Cohort of
17 139 Patients with Bilateral Breast Cancer by Multi-Gene Panel Testing: Impact of Pathogenic Variants in Other
18 Genes beyond BRCA1/2. *Cancers (Basel)* 2020; 12.
- 19 19 LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, Hoang L, Gutierrez S, Hart SN *et al.* A clinical guide to hereditary cancer panel
20 testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of
21 165,000 high-risk patients. *Genet Med* 2020; 22: 407-415.
- 22 20 Mazzola E, Blackford A, Parmigiani G, Biswas S. Recent Enhancements to the Genetic Risk Prediction Model
23 BRCAPRO. *Cancer Inform* 2015; 14: 147-157.
- 24 21 Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S *et al.* BOADICEA: a comprehensive breast
25 cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019; 21: 1708-1718.
- 26 22 Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB *et al.* Development and Validation of the
27 PREMM(5) Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2165-2172.
- 28 23 Yurgelun MB, Uno H, Furniss CS, Ukaegbu C, Horiguchi M, Yussuf A *et al.* Development and Validation of the
29 PREMMplus Model for Multigene Hereditary Cancer Risk Assessment. *J Clin Oncol* 2022; 40: 4083-4094.

30
31

1 遺伝 BQ3

2 HBOC における遺伝カウンセリングの役割と施行時期は？

3 ◎ステートメント

5 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とともに、心理社会的評価と支援を行う。

8 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を継続的に行うことが望ましい（アルゴリズム 1）。

10 HBOC における遺伝カウンセリングは、次の場合に行うことを基本とする。

- 11 ・リスク評価
- 12 ・遺伝学的検査前後
- 13 ・リスク低減手術を含むリスク管理の前後
- 14 ・家系員への情報共有、リスク評価および遺伝学的検査

16 ◎背景

17 がん遺伝学の臨床は、過去数年でさらに大きく変化した。コンパニオン診断やがん遺伝子パネル検査などの普及により、遺伝医療の専門家以外の医療者一すなわち診療科の腫瘍専門医やプライマリケア担当者が、クライアントと遺伝医療をつなぐ重要な存在となっている。一方、臨床的に HBOC などの遺伝性腫瘍症候群が疑われた場合に、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を行うことの重要性が薄れたわけではない。全体として、クライアントの背景や疾患への理解度が複雑化し、遺伝カウンセリングの必要性が多様化している。これらの変化に対し、さまざまな分析や工夫が近年盛んに行われている。

24 遺伝情報は生涯不変であるため、支援も継続的に行われるべきである。遺伝カウンセリングの役割と重要性を確認し、適切な介入を目的として、本項を設けた。

27 ◎解説

28 遺伝カウンセリングの役割とは

29 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。遺伝カウンセリングの詳細については、BQ4 や各国ガイドライン等¹⁻⁴⁾に記載されている。一度の遺伝カウンセリングで完結する必要はなく、クライアント個人の理解やニーズ、あるいは新たに得られた情報に伴い、前後してあるいは繰り返し議論がなされる。

1 HBOC に関わる遺伝カウンセリングの担当者

2 遺伝カウンセリングでは、情報提供だけでなく、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセ
3 リングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい¹⁾。

4 従来からある、遺伝性腫瘍疾患としての HBOC の診断目的や、発症前遺伝学的検査の場合は、検査
5 前より遺伝医療の専門家が関わり、十分に時間をかけて遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を実施す
6 る。遺伝性腫瘍には HBOC 以外にも多彩な疾患があるので、必要に応じて HBOC 以外についても同
7 様に行う (BQ 2 参照)。

8 がん遺伝診療では、各科の腫瘍専門医が、治療選択を目的とした遺伝学的検査の遺伝カウンセリ
9 グやインフォームド・コンセントを行う機会が増加している。遺伝医療の恩恵享受の格差を増大させ
10 ないためにも、適切な訓練を受けたプライマリケア医や腫瘍専門医などの医療者が包括的ながんリス
11 ク評価と遺伝学的検査を日常の予防医療に組み込むことは歓迎されるべきである⁵⁾。この場合、必要
12 に応じて、医師・非医師の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
13 えておく必要がある¹⁾。

14 HBOC カウンセリングの施行時期による特徴

15 遺伝学的検査前

16 遺伝性がんのリスクが疑われる個人には遺伝カウンセリングが勧められ、既往歴や家族歴に基づく
17 リスク評価、疑われる遺伝性がんについての情報提供 (BQ4 参照)、必要に応じて専門家による身体診
18 察などが行われる。そのうえで遺伝学的検査について検討され同意を得るが、書面による同意が推奨
19 されている¹⁾。結果開示の際にクライアントが結果を受け取ることが困難な場合には代理人についても
20 検討されるべきである。

21 遺伝診療の浸透や治療選択を目的とした適応拡大により遺伝学的検査の機械は増加しており、十分
22 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。電話やインターネットを利用
23 した遠隔医療カウンセリングや、オンラインや資料を用いた教育などの代替モデルでは、従来の対
24 面型と遜色ない結果であるとする報告が多い^{6,7)}が、長期的な理解や影響についてはまだ研究が必要で
25 ある。

26 検査前の遺伝カウンセリングの影響については、米国からの報告では、おおむね乳がんの心配や不
27 安は低減するか不変であり、がんリスクに関する理解が上昇したとしている。ただし小規模なサブグ
28 ループ解析では、結果が陽性であった場合には心配や不安が増加するとの報告もある⁸⁾ため、これらに
29 配慮し継続的な遺伝カウンセリングに繋げる。

31 遺伝学的検査後

32 *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、
33 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
34 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、研究や患者会
35 といった利用可能な資源などの情報を含み、多段階のプロセスとなる。

36 コンパニオン診断やがんゲノムプロファイリング検査では、検査前の遺伝カウンセリングを十分に
37 受けていない場合があり、疾患や検査への理解度が不十分となっていないか留意する。また、検査の

1 対象や方法を確認し、結果開示から遺伝カウンセリングまで時間が経っている時には追加報告（再分
2 類）がないか確認する。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
3 以降を、病的バリエーションがなかった場合は BQ5 を、VUS であった場合には BQ6 を参照されたい。妊
4 娠を希望する年代においては、生殖についても話し合われるべきである（BQ 8 参照）。

5 現在、本邦でも Direct to consumer または消費者主導型の遺伝子検査が利用可能となっており、こ
6 れらの結果によりクライアントが遺伝カウンセリングを希望することが想定される。生殖細胞系列の
7 所見を医学的管理に利用するには、衛生検査所として登録された検査機関で実施されている必要があ
8 るため、持参した遺伝子検査結果の発行元や解釈について注意する必要がある。

9 10 リスク低減手術前後の遺伝カウンセリング

11 RRM および RRSO の適応と有用性・留意点については、乳 Q〇、卵 Q〇を参照されたい。
12 本邦におけるリスク低減手術には、遺伝専門の医師並びに乳腺外科もしくは産婦人科医師が事前にカ
13 ンファレンスを実施することが保険診療の要件として挙げられている。各々の手術については各科担
14 当医よりインフォームド・コンセントがなされるが、リスク低減手術の意思決定は、遺伝カウンセリ
15 ングにおいて第三者的な立場でなされるべきである。クライアントが一生涯 HBOC と向き合う中で、
16 どのくらいのリスクがあるのか、どのタイミングでどのリスク低減策を講じるか、予防策の効果と限
17 界、生殖に関する希望、術後に想定される副作用と対策など、それぞれの選択肢について有用性と注
18 意点の話し合いが必要である。リスク低減手術に対する意思決定に際し、女性は多くの情報源（担当
19 医師、遺伝専門家、家族、ピアサポート）を利用するが、がん未発症者、40 歳未満、出産歴がない人
20 では特に意思決定に困難を感じることもあり、手厚い意思決定支援が有益である可能性がある^{9,10}。

21 遺伝学的検査後の遺伝カウンセリング同様に、リスク低減手術後もクライアントの心理社会的評価
22 と適応促進のための遺伝カウンセリングが考慮される。RRSO などによる医学的閉経後の更年期症状
23 などに対する女性ヘルスケアへの配慮も必要である。

24 25 カスケード検査

26 カスケード検査とは、特定の病的バリエーションが同定された人の血縁者における遺伝カウンセリング
27 と検査を効率よく行うプロセスを指す。病的バリエーションを持つ血縁者は不必要な医学的加入を避ける
28 ことができ、病的バリエーションをもつ血縁者は適切ながん予防を講じることができる²。

29 血縁者間における情報伝達は複雑で、簡単ではない。遺伝性腫瘍症候群の血縁者に対する遺伝カウ
30 ンセリングは 48%(95%CI 38-58)、カスケード検査は 41%(95%CI 34-48)という報告¹¹があるが、こ
31 れらは文化的社会的背景に影響を受けるため本邦での実態は不明である。特に男性や、第二度近親者
32 以上に遠縁の血縁者への情報伝達は低下する¹¹⁻¹³。発端者を介したアプローチに比べ、医療者が直接
33 血縁者に連絡することで遺伝カウンセリングや遺伝学的検査率が増加することが報告されている^{11,14}。

34 35 継続的な遺伝カウンセリングの必要性

36 病的バリエーションを有する場合、遺伝性腫瘍に精通した医療従事者に再相談する機会を持つべきであ
37 る。これは、時間の経過とともに医学的管理などのガイドラインの遵守が低下することを防ぐとともに
38 にライフステージや状況の変化に応じてリスク低減手術を含む新たな個人の選択を支援するためであ

1 る。HBOC に関するエビデンスが集積されるに従い、各種ガイドラインの内容も随時更新されるので、
2 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行う必要がある。その頻度は、年齢、
3 生殖計画、併存疾患、リスク低減手術など多くの要因に依存する。

4 また、施行した遺伝学的検査の結果が陰性であっても遺伝カウンセリングの必要性はあり¹⁵⁾、支援
5 されるべきである。遺伝的リスク評価は動的なプロセスであるため、陰性であった人が時間の経過と
6 ともに家族歴の追加などによって新たな遺伝子が検査の候補となることがあり、再評価を適宜行う必
7 要がある。

8 どのような結果でも、バリエーションの病原性解釈の再分類の可能性があり得る¹⁶⁾。解釈が修正された
9 ときにはそのクライアントに再接触（リコンタクト）できる体制を構築しておくことが望ましい（BQ
10 6参照）。再分類された場合、アップグレード（VUS から病的バリエーションに変更など）では肯定的に、
11 ダウングレード（VUS から非病的バリエーションへ変更など）では怒りや失望を感じる傾向があることが
12 報告されており、一部のクライアントでは追加の遺伝カウンセリングが考慮される¹⁷⁾。

13 HBOC は診療科横断的な医学的管理を、生涯に渡り必要とする。リスク低減手術を行っても残存す
14 るがんリスクと向き合い、医学的早期閉経から女性ヘルスケアについての問題を抱えることもある。
15 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
16 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、
17 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。継続的な支援が受けられるために
18 も、遺伝カウンセリングの技術料としての保険収載が望まれる。

19

20 【キーワード】

21 BRCA1, BRCA2, HBOC, genetic counseling, hereditary, decision making, cascade testing, secondary
22 findings.

23

24 【参考文献】

- 25 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
26 査・診断に関するガイドライン. 2012年3月(https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf)
27 pdf)
- 28 2. Berliner JL, Cummings SA, Boldt Burnett B, et al. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast
29 and ovarian cancer syndromes-Practice resource of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns.
30 2021;30(2):342-360. [PMID: 33410258]
- 31 3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial
32 High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, ver3. 2023. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
33 pdf)
- 34 4. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Risk Assessment, Genetic
35 Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation
36 Statement. JAMA. 2019;322(7):652-665. [PMID: 31429903]
- 37 5. Rajagopal PS, Nielsen S, Olopade OI. USPSTF Recommendations for BRCA1 and BRCA2 Testing in the Context

- 1 of a Transformative National Cancer Control Plan. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910142. [PMID:
2 31434110]
- 3 6. Bracke X, Roberts J, McVeigh TP. A systematic review and meta-analysis of telephone vs in-person genetic
4 counseling in BRCA1/BRCA2 genetic testing. *J Genet Couns*. 2021;30(2):563-573. [PMID: 33131182]
- 5 7. Torr B, Jones C, Choi S, et al. A digital pathway for genetic testing in UK NHS patients with cancer: BRCA-
6 DIRECT randomised study internal pilot. *J Med Genet*. 2022;59(12):1179-1188. [PMID: 35868849]
- 7 8. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-
8 Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task
9 Force. *JAMA*. 2019;322(7):666-685. [PMID: 31429902]
- 10 9. Puski A, Hovick S, Senter L, et al. Involvement and Influence of Healthcare Providers, Family Members, and Other
11 Mutation Carriers in the Cancer Risk Management Decision-Making Process of BRCA1 and BRCA2 Mutation
12 Carriers. *J Genet Couns*. 2018;27(5):1291-1301. [PMID: 29594659]
- 13 10. Park SY, Kim Y, Kim S. Factors associated with the decision to undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy
14 among women at high risk for hereditary breast and ovarian cancer: a systematic review. *Korean J Women Health*
15 *Nurs*. 2020;26(4):285-299. [PMID: 36312308]
- 16 11. Frey MK, Ahsan MD, Bergeron H, et al. Cascade Testing for Hereditary Cancer Syndromes: Should We Move
17 Toward Direct Relative Contact? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(35):4129-4143.
18 [PMID: 35960887]
- 19 12. Sarki M, Ming C, Aceti M, et al. Relatives from Hereditary Breast and Ovarian Cancer and Lynch Syndrome
20 Families Forgoing Genetic Testing: Findings from the Swiss CASCADE Cohort. *J Pers Med*. 2022;12(10):1740.
21 [PMID: 36294879]
- 22 13. Lee DS, Meiser B, Mariapun S, et al. Communication about positive BRCA1 and BRCA2 genetic test results and
23 uptake of testing in relatives in a diverse Asian setting. *J Genet Couns*. 2021;30(3):720-729. [PMID:
24 33245177]
- 25 14. Henrikson NB, Blasi P, Figueroa Gray M, et al. Patient and Family Preferences on Health System-Led Direct.
26 [PMID: 34200550]
- 27 15. Narod SA, Gojska N, Sun P, et al. The Screen Project: Guided Direct-To-Consumer Genetic Testing for Breast
28 Cancer Susceptibility in Canada. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1894. [PMID: 33920818]
- 29 16. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer
30 Genetic Testing. *JAMA*. 2018;320(12):1266-1274. [PMID: 30264118]
- 31 17. Wedd L, Gleeson M, Meiser B, et al. Exploring the impact of the reclassification of a hereditary cancer syndrome
32 gene variant: emerging themes from a qualitative study. *J Community Genet*. 2023. [PMID: 37012465]
- 33

1 遺伝 BQ4

2 HBOC を含む遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングで提供すべき情報 3 は？

4 ◎ステートメント

6 遺伝性腫瘍に関わる遺伝カウンセリングでは、クライアントに関わる遺伝性腫瘍の鑑別・評価を行
7 い、その遺伝性腫瘍に関する情報提供を行う。さらには、遺伝性腫瘍の発症に関与する遺伝子の遺伝
8 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、クラ
9 イアントが十分に理解し納得したうえで、自律的に意思決定するために必要な支援を提供することが
10 推奨される。

11 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

- 12 ・本人のがん罹患状況および家族歴から、家系内に推測される遺伝性腫瘍や責任遺伝子について
- 13 ・推測される遺伝性腫瘍の概要について
- 14 ・遺伝学的検査の目的と内容（検査方法、得られる検査結果、検査の限界等）
- 15 ・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
- 16 ・遺伝学的検査を実施しない場合の対応策

17 があげられる。

18 情報提供の際には、クライアントに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
19 に寄り添い安心できる場の提供となる心理的支援も重要である。

21 ◎背景

22 遺伝性腫瘍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多様である。例えば、既往
23 歴・家族歴等から遺伝性腫瘍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
24 応を判断するために *BRCA1/2* 遺伝学的検査を実施するケース、相同組換え修復不全（homologous
25 recombination deficiency：HRD）検査で遺伝性の乳がん・卵巣がんが推定されるケース、免疫チェッ
26 クポイント阻害薬の適応を判断するためのマイクロサテライト不安定性検査やミスマッチ修復タンパ
27 ク質の免疫組織化学染色から Lynch 症候群が疑われるケース、がんゲノムプロファイリング検査結果
28 から生殖細胞系由来病的バリエーションの存在が推定ないしは確定されるケース等、がある。遺伝性腫
29 瘍の遺伝カウンセリングでは、これらの多様な経緯に対応し、かつ、クライアントおよび血縁者の知
30 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
31 ある。

33 ◎解説

34 遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは以下の事項（表）等に関する情報提供を行う^{(1) (2)}。これらは、
35 クライアントの臨床的背景や検査実施状況等に応じた内容が求められる。遺伝カウンセリングの中で
36 遺伝学的検査の実施を検討する場合、検査の対象となる遺伝子は状況により異なる（遺伝 BQ2 参照）。

1 表 1：遺伝カウンセリングにおける情報提供の内容（参考文献 1,2 を元に改変，事前の検査実施状況に
2 応じて対応する）

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング（多遺伝子パネル検査を検討する場合は“*”の内容に適宜留意する）	特に、BRCA1/2 の遺伝学的検査を検討している場合	
本人の既往歴・家族の既往歴（家族歴）による遺伝性腫瘍の鑑別とリスク評価	HBOC 以外の遺伝性腫瘍の可能性についても評価する	パブリックコメント・外部評価後に本書における参照ページを追記予定
確定している／疑われる遺伝性腫瘍がある場合、その遺伝性腫瘍の概要（遺伝形式を含む）	HBOC の概要（遺伝形式を含む、表現型、がん罹患の浸透率など）	
検査対象となる遺伝子のバリエーションに関すること（医療への影響に関することも含む）	BRCA1/2 に病的バリエーションが認められた場合の、その後の診療（治療選択、がん罹患リスク低減方法、サーベイランス等）に関すること	
* 検査を行う特定の遺伝子群をある程度まとめて話を する（各遺伝子について説明するのは非現実的）		
* 高浸透率の遺伝性腫瘍症候群（遺伝性乳癌卵巣癌、 Lynch 症候群、遺伝性びまん性胃がん、Li-Fraumeni 症候群など）について		
* 個人の既往歴・家族歴がなくても、高浸透率な遺伝 性腫瘍症候群の原因遺伝子に病的バリエーションが見つかる 可能性があることについて		
* 臨床的意義が不確定な遺伝子が検査対象に含まれて いる場合、その不確実性について		
遺伝学的検査を受けることの利点・留意点		
遺伝学的検査の手法と検査の限界（調べる遺伝子の範 囲を含む）	BRCA1/2 しか調べていないこと、 BRCA1/2 において検出されないバリエーションもあり得ること	
陽性 (Pathogenic/Likely pathogenic のバリエーション)、 陰性 (バリエーションが同定されない、または Benign/Likely benign のバリエーションのみ)、病的意義不 明 (臨床的な意味が不明なバリエーション) の結果が意味 すること	検査会社によっては、バリエーション評価結 果の表記が異なる (deleterious/suspected deleterious/favor polymorphism など) (状況に応じて) 結果に基づく薬物療法 が検討されることもあること	
* 遺伝性腫瘍としてのエビデンスが少ない遺伝子にお ける陽性結果、低浸透率の遺伝子における陽性結果、 個人罹患歴や家族歴からは予期されない症候群の原因 遺伝子において見つかった陽性結果、の意味する事項 については特に注意する		
検査をしても情報が得られない可能性があること	BRCA1/2 以外のがん易罹患性遺伝子は調 べておらず、陰性であっても遺伝性腫瘍 は否定されないこと	
* 検査対象遺伝子数が多くなるほど、病的意義不明の バリエーションが高い確率で検出されることに注意する		
子どもや家系員に同じ遺伝性の疾患があるかもしれな いこと（生殖補助医療のオプションについて）	BRCA1/2 に病的バリエーションが認められた 場合は、50%の確率で親子きょうだいが HBOC であること	
* 潜性遺伝（劣性遺伝）性疾患につながる遺伝子 （ATM, BRCA2, PALB2, BLM など）に病的バリエ ーションを有する家族に対しては、生殖に関する事項につ いても配慮する	BRCA2 を責任遺伝子とする潜性遺伝性疾 患として「Fanconi 貧血」がある	

検査や遺伝カウンセリングの費用	保険診療の対象, 保険外診療の対象について	パブリックコメント・外部評価後に本書における参照ページを追記予定
検査結果を知ることによる心理的な影響 (利益と留意点)		
遺伝情報による差別の状況 (時代により変化があるため, 検査実施時期に即したもの)		
個人情報保護について (院内での情報管理。海外での検査の場合は, 海外での個人情報保護の状況)		
遺伝学的検査結果に基づく早期発見のための方法や発症予防に係る方法, およびそれらの限界	サーベイランスの方法, リスク低減手術, 化学予防等。それぞれの対策に対する意思決定支援。	
遺伝学的検査の結果を at-risk な家系員と共有することの重要性と, その情報から得られる利益について		
遺伝学的検査結果の開示の仕方に関する意向とフォローアップの提供について	検査結果が出るまでの期間は保険診療の場合で 10~18 日, 結果説明時の同席者への配慮, 本人不在の場合はその結果報告方法について	
遺伝学的検査を実施しなかった場合の代替手段	治療選択のための情報として, 生殖細胞系列 <i>BRCA1/2</i> に関する情報は利用できないこと	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

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検査に至ることは、個人およ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思決定を導くための情報を得る機会となる⁽³⁾。

固形腫瘍患者集団を対象として多遺伝子パネル検査 (76 遺伝子または 83/84 遺伝子) が行われた研究では、遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子に病的バリエーションを認めた患者の約半数が既存のガイドラインで規定された遺伝学的検査実施基準を満たさないことが示されている^(4, 5)。遺伝性腫瘍を積極的に疑わない患者でも遺伝性腫瘍の原因遺伝子に病的バリエーションを認めることがあることを、クライアントおよび医療者が意識しておくことは重要である。

【遺伝医療専門家が関与せずに遺伝学的検査が提供される場合】

がん既発症者における遺伝性腫瘍の遺伝学的確定診断や、がんゲノムプロファイリング検査など、がん診療における多様な場面で遺伝子関連検査が提供される。特に、*BRCA1/2* 遺伝学的検査は、保険診療として実施可能となって以降、広く行われるようになってきている (遺伝 BQ1 参照)。すなわち、腫瘍スタッフ主導による遺伝学的検査の流れも実臨床では重要である。遺伝医療専門家ではなく、腫瘍スタッフにより *BRCA1/2* 遺伝学的検査を提供された乳がん患者・卵巣がん患者や腫瘍スタッフの経験を評価した研究によると、全体としては検査実施のフローは患者と臨床医の両方に受け入れられ、実行可能であることが報告されている⁽⁶⁾。Royal Marsden Hospital の報告では、トレーニングを受けた腫瘍スタッフによる *BRCA1/2* 遺伝学的検査説明時には、表 2 の情報が提供されていた^(7, 8)。

1 表 2：腫瘍スタッフ主導による *BRCA1/2* 遺伝学的検査説明時の情報提供内容例(参考文献：7, 8)

- ・患者の一部は *BRCA1/2* に生殖細胞系列病的バリエントを保持しており、発がんリスクが高くなっていること
- ・*BRCA1/2* 遺伝学的検査が提案される理由
- ・*BRCA1/2* 遺伝学的検査を受けることの利益
- ・血縁者への影響
- ・*BRCA1/2* に病的バリエントが認められなかった場合にどうなるのか
(遺伝性腫瘍の可能性が低くなるが、他の遺伝子が原因となっている可能性や新規の発見もあること)
- ・*BRCA1/2* に病的バリエントが認められた場合にどうなるのか
- ・*BRCA1/2* の検査結果が不明確な場合にどうなるのか
- ・検査を受けることは任意であり、診療は利用可能な情報に基づいて行われること
- ・検査を受けるかどうか迷う場合は、遺伝専門家と話す機会があること
- ・検査の方法 (血液サンプルで行うこと)
- ・検査結果が出るまでの期間と検査結果開示方法
- ・個人情報保護に関すること (病院での情報管理方法を含む)

2
3

4 遺伝医療専門家が関与せずに遺伝学的検査が提供された、もしくは、フォローアップや家系員に対
5 する検査のためのリソースや専門知識を備えていない施設で検査実施された際、特に以下に該当する
6 場合は遺伝医療専門家への紹介が望まれる⁽⁹⁾。

- 7 ・病的 (Pathogenic/Likely pathogenic) なバリエントが検出された場合
- 8 ・病的意義不明 (Uncertain significance) なバリエントが検出され、その取扱いに管理が必要と思われ
9 た場合
- 10 ・モザイク、もしくはモザイクの可能性が検出された場合
- 11 ・検査実施機関の間で評価が異なるバリエントが検出された場合
- 12 ・腫瘍組織の検査で陰性の結果であったが、既往歴・家族歴から遺伝性腫瘍の存在が示唆される場合
13 (腫瘍組織の検査では検出できない生殖細胞系列バリエントが存在することもある⁽¹⁰⁾、遺伝 BQ1 参
14 照)
- 15 ・Polygenic Risk Score を臨床的なマネジメントに利用したいと考えた場合
- 16 ・患者が DTC などで遺伝学的検査を実施し、Pathogenic/Likely pathogenic の結果を得ている場合

17
18 **1) 遺伝情報を取り扱うにあたっての留意点**

19 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、心配や不安
20 を一緒に整理し、ともに解決策を見出していきたいことを明確に伝える必要がある。個人の遺伝学的
21 特徴に基づく不適切な取り扱いについてわが国では直接禁止する法的規制はなく、雇用関連分野でも
22 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 (2023 年 5 月現在) もの、労働安
23 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、予め本人に利用目

1 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。また、改正個人情報保護法では事業
2 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ンセリングで
3 提供される情報となる。

5 2) 未発症者を対象とする遺伝学的検査

6 家系内で遺伝性腫瘍の病的バリエント保持者が判明している場合、腫瘍未発症者に対して発症前診
7 断を目的とした検査が提供されることがある。発症前診断については、家系内で認められている病的
8 バリエントの特性や各種疾患ガイドラインを参照しながら、実施について検討することが重要である。
9 また、幼少期～青年期でのスクリーニングやがんリスク低減戦略がない疾患（例えば、成人期以降で
10 発症するとされる遺伝性腫瘍で、成人期以前で特別な対策がないもの）では、未成年での検査は提供
11 されないことが一般的である。BRCA1/2 においては、病的バリエント保持者での乳がん、卵巣がんの
12 発症は 20 歳以下では稀であること⁽¹¹⁾や自分の意思での受検が前提であることから、BRCA1/2 遺伝学
13 的検査の実施は一般的に成人年齢以降で考慮される。

15 3) 結果開示に関する配慮

16 遺伝学的検査結果の開示は、原則として検査を受けた本人に行う。また、血縁者への結果伝達は、
17 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、クライアントの状況によっては医療者
18 から伝達することも必要となることがある。家族（代理人）に連絡をするのは、診療科担当医か、遺
19 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
20 明の必要性等を考慮し症例毎に判断することが求められる。そのため、解析結果を伝えてよい家族
21 （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
22 い⁽¹²⁾。

24 4) 心理的支援

25 遺伝カウンセリングでは、クライアント本人の感情的な反応、理解度、本人の置かれている状況や
26 取り巻く状況、本人のコーピング手段などに、医療者が配慮しながらコミュニケーションを持つこと
27 が求められる。遺伝カウンセリングにおける心理的反応は人それぞれであり⁽¹³⁾、個別の応答に応じた
28 心理的支援が望まれる。未発症女性を対象に BRCA1/2 遺伝学的検査後の心理学的反応を調査した研究
29 によると、病的バリエント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
30 説明後 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、検査時点におけるが
31 ん特有の苦悩、幼い子供がいること、乳癌か卵巣癌で親族を失ったこと等に関連しているとの報告も
32 ある⁽¹⁴⁾。また、多遺伝子パネル検査結果開示 3 か月後における心理的苦痛を調査した研究では、遺
33 伝性腫瘍に関する病的バリエント保持者は病的バリエント非保持者よりも心理的苦痛を有意に強く感じ
34 ていることを示していた⁽¹⁵⁾。同時に、高いがん発症リスクの遺伝性腫瘍責任遺伝子に病的バリエント
35 を保持する人と中程度リスクの遺伝性腫瘍責任遺伝子に病的バリエントを保持する人では心理的苦痛
36 に有意差がないことから、がん発症リスクの大きさに関係なく遺伝性腫瘍の診断を受けた個人が心理
37 的苦痛を感じていることが示唆されている⁽¹⁵⁾。曖昧な結果の場合は心理的苦悩の原因となり得るとの
38 報告⁽¹⁶⁾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

1 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等
2 を、検査前の遺伝カウンセリングで被検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
3 がらの情報提供も有効な方法として考慮される⁽¹²⁾。

4 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、
5 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喪失感を強く感じる可能性があることやリス
6 ク低減手術後の必要なヘルスケアも念頭に、十分な心理的支援を行う必要がある（遺伝 BQ3 参照）。
7 当事者会での情報交換等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
8 診療の保険制度での枠組みについては、同じ遺伝学的検査でも検査の目的によって保険外診療での対
9 応が余儀なくされている現状があり（2023 年 5 月現在）、改善が強く求められる。とりわけ、がん未
10 発症者では時宜を逸さ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
11 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。

12

13 【キーワード】

14 Cancer predisposition syndrome, genetic counseling, genetic testing

15 上記キーワードでの検索にハンドサーチを加え、参考文献を抽出した。

16

17 【参考文献】

- 18 1. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical
19 Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *Journal of clinical
20 oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3660-7.
- 21 2. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk
22 assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors.
23 *Journal of genetic counseling*. 2012;21(2):151-61.
- 24 3. 青木 大輔 監訳. 遺伝性婦人科癌における遺伝カウンセリングと遺伝子検査の心理的影響: 医学書院; 2011.
- 25 4. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A, et al. Mutation Detection in Patients With
26 Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-
27 Based Germline Testing. *Jama*. 2017;318(9):825-35.
- 28 5. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S, et al. Comparison of Universal
29 Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA
30 oncology*. 2021;7(2):230-7.
- 31 6. Scheinberg T, Young A, Woo H, Goodwin A, Mahon KL, Horvath LG. Mainstream consent programs for genetic
32 counseling in cancer patients: A systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;17(3):163-77.
- 33 7. George A, Riddell D, Seal S, Talukdar S, Mahamdallie S, Ruark E, et al. Implementing rapid, robust, cost-effective,
34 patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients. *Scientific reports*. 2016;6:29506.
- 35 8. Kemp Z, Turnbull A, Yost S, Seal S, Mahamdallie S, Poyastro-Pearson E, et al. Evaluation of Cancer-Based Criteria
36 for Use in Mainstream BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*.
37 2019;2(5):e194428.
- 38 9. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Genetic/Familial High-Risk
39 Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 3.2023 2023

- 1 10. Terraf P, Pareja F, Brown DN, Ceyhan-Birsoy O, Misyura M, Rana S, et al. Comprehensive assessment of germline
2 pathogenic variant detection in tumor-only sequencing. *Annals of oncology : official journal of the European Society
3 for Medical Oncology*. 2022;33(4):426-33.
- 4 11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian,
5 and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
- 6 12. 小杉真司（研究開発代表）. 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
7 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に関
8 する研究 報告書. 令和2年3月.
- 9 13. Eijzenga W, Hahn DE, Aaronson NK, Kluijdt I, Bleiker EM. Specific psychosocial issues of individuals undergoing
10 genetic counseling for cancer - a literature review. *Journal of genetic counseling*. 2014;23(2):133-46.
- 11 14. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, et al. Long-term
12 psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *Journal of
13 clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(20):3867-74.
- 14 15. Culver JO, Ricker CN, Bonner J, Kidd J, Sturgeon D, Hodan R, et al. Psychosocial outcomes following germline
15 multigene panel testing in an ethnically and economically diverse cohort of patients. *Cancer*. 2021;127(8):1275-85.
- 16 16. Mella S, Muzzatti B, Dolcetti R, Annunziata MA. Emotional impact on the results of BRCA1 and BRCA2 genetic
17 test: an observational retrospective study. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2017;15:16.
- 18

1 遺伝 BQ5

2 遺伝学的検査の結果 *BRCA* 病的バリエントが検出されなかった場合 3 にどのように対応すべきか？

4 ◎ステートメント

6 *BRCA* 病的バリエントが検出されなかった場合、実施した検査技術の範囲では *BRCA1/2* の関与を否定
7 できるが、検査対象になっていない遺伝子の関与や実施した検査では同定できない病的バリエントの
8 存在は否定できない。家族歴、既往歴を含めて遺伝学的リスクの再評価を行い、必要に応じて多遺伝
9 子パネル検査 (MGPT) を考慮する。

10 ◎背景

12 特定の家族歴や既往歴から遺伝性腫瘍を疑い、診断のための遺伝学的検査を実施しても病的バリア
13 ントが検出されない事にしばしば遭遇する。本邦における乳癌や卵巣癌の既往歴や家族歴がある集団
14 に *BRCA1/2* 遺伝学的検査を実施した報告では、病的バリエントなしが 73.8%，病的バリエントありが
15 19.7%，VUS が 6.5%と、病的バリエントが検出されない症例が最も多かった⁽¹⁾。遺伝学的検査で病的
16 バリエントが検出されなかった場合には、①検査対象外の遺伝子が原因である、②実施した検査の対
17 象遺伝子が原因だが、検出できなかった病的バリエントが存在する、③遺伝学的背景がないというこ
18 とが考えられる。また、遺伝学的検査に、*BRCA1/2* のみを解析する検査、MGPT、血縁者診断のため
19 の検査を使った場合には、それぞれで解析対象の遺伝子や範囲が異なる。病的バリエントが検出され
20 なかった場合について、またその際の対応について検討した。

21 ◎解説

22 ① 検査対象外の遺伝子の関与

24 遺伝学的検査の結果、病的バリエントが同定されなければ現在の検査技術の範囲において解析した
25 遺伝子が原因である可能性は否定的となる。*BRCA* 遺伝学的検査においても病的バリエントが検出さ
26 れなかった場合には HBOC は否定的と考えられる。一方、乳癌や卵巣癌の発症リスクが高くなる遺伝
27 子は *BRCA1/2* 以外にも存在することが知られている。選択バイアスのない乳癌患者 7,051 人を対象と
28 した大規模な症例対象研究において乳癌関連 11 遺伝子を解析した結果、病的バリエントが同定された
29 症例の 57.3%が *BRCA1/2* であったが、それ以外の 33.7%において *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*,
30 *NF1*, *ATM*, *CDH1*, *NBN*, *STK11* で病的バリエントが検出された⁽²⁾。また、選択バイアスのない卵巣
31 癌患者 230 人に対し *BRCA1/2* を含む 75 または 79 遺伝子を解析した結果では、病的バリエントは
32 *BRCA1/2* で 11.8%，それ以外の 9 遺伝子で 6.0%の同定率であった⁽³⁾。その他、前立腺癌や膀胱癌にお
33 いても同様の報告があり^(4,5)、*BRCA* 遺伝学的検査で病的バリエントが検出されなかった場合でも、遺
34 伝性腫瘍は否定ができない。*BRCA1/2* に病的バリエントがなかった場合に、MGPT を実施すること
35 で他の遺伝性腫瘍症候群の確定診断が可能となるため、家族歴や既往歴をもとに遺伝学的リスクの再

1 評価を行った上で、MGPT の選択肢について議論する。

2 MGPT にて病的バリエントが検出されなかった場合においては、*BRCA* 遺伝学的検査を単独で実施
3 した場合よりも遺伝性腫瘍を除外できると考えられる。ただし、MGPT に搭載されている遺伝子の種
4 類や数は検査会社でも異なるため、どのような遺伝子が解析対象になっているのかを把握しておく必
5 要がある。

6 また、血縁者診断に用いられる遺伝学的検査では、発端者で同定された遺伝子の病的バリエントを
7 含む限られた領域のみを解析するシングルサイト検査が一般的である。血縁者診断を目的として家系
8 内での既知の病的バリエントが同定されなかった場合には、発端者と同じ病的バリエントは保持してい
9 ないことが確定できるが、HBOC は比較的病的バリエント保持者頻度の高い遺伝性腫瘍(約 1/400-
10 1/500)であり⁽⁶⁾、発端者とは別の *BRCA1/2* 病的バリエントを保持している可能性も考慮する場合が
11 ある。そのため、血縁者診断で病的バリエントが検出されなかった場合でも、発端者側の家族歴だけ
12 でなく(例えば、母方で HBOC と診断されている発端者がいる場合、父方の家族歴)、両方の家族歴
13 を詳細に聴取することが不可欠である。

14

15 ② 検査精度

16 *BRCA* 遺伝学的検査は *BRCA1/2* の翻訳領域のエクソンとスプライス部位を含むイントロン側の数塩
17 基から数十塩基をシーケンスする検査法と、大規模な欠失・挿入 (copy number variants : CNV) を
18 検出する検査法を併せて行うことが標準的であり、現在保険収載されている *BRCA* 遺伝学的検査もこ
19 の標準的な検査法で行われている。多くの病的バリエントは一般的な翻訳領域のシーケンスと CNV
20 解析で検出できると考えられているが、エクソンから離れたイントロン部位等のシーケンス範囲外
21 に病的バリエントが存在する可能性もある。スプライス異常を引き起こす可能性のあるイントロン深
22 部の病的バリエントを検出することは検査会社の検査では困難である。RNA の解析を含むと 11% で従
23 来の翻訳領域のシーケンシングと CNV 解析では検出できなかった病的バリエントが検出されたとい
24 う報告もあり⁽⁷⁾、遺伝学的検査で病的バリエントが検出されなかった場合には実施した検査では検出
25 できない病的バリエントの可能性についても考慮が必要である。

26

27 ③ 医学的管理

28 欧米諸国では、遺伝学的検査以外に臨床情報から乳癌発症リスクを評価し、個別のリスクに応じて
29 乳房 MRI も含めたサーベイランスが推奨されている⁽⁸⁾。一方、本邦においては同様の疾患リスク評価
30 に関するエビデンスはなく、今後リスクに応じた医学的管理手法の構築が望まれる。

31 遺伝学的検査により遺伝性腫瘍の可能性が否定された場合でもがんに罹患しない、あるいは罹患し
32 難いことを意味するわけではなく、少なくとも一般的ながんの発症リスクはあるため、一般集団と同
33 様の対策は必要である。乳癌や卵巣癌の場合、性別や年齢(加齢)、家族歴、既往歴、出産歴、肥満、
34 喫煙等、一般的ながん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。

35

36 ④ 病的バリエントが検出されなかった場合の心理的影響

37 本人および血縁者は、病的バリエント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
38 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、もともと持

1 つ認識からの影響を再度受け、検査後がんにに対する不安や疑念を改めて持つ場合もある^(9, 10, 11)。また、
2 病的バリエントが検出されなかった当事者が、リスクやフォローアップの必要性を理解していても、
3 血縁者と検査結果を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等により血縁
4 者の不必要な心配や誤解を招く場合もある。このため、病的バリエントが検出されなかったという情
5 報についても、家系内で共有することは重要である。

6 心理的影響は個別性が高いものではあるが、まず病的バリエントがない場合の意義と対応について
7 検査前から、個別のリスク評価結果に基づいて説明する。結果報告後、本人や血縁者の心理的变化、
8 検査ニーズの変化、保険収載等、社会的状況の変化があった場合は、遺伝学的リスクの再評価を行う。
9 追加の遺伝学的検査の再検討等を含め、フォローアップが必要なクライアントに対しては遺伝医療部
10 門等と連携することが望ましい。

11

12 【キーワード】

13 BRCA, BRCA 陰性, 意思決定, 検査精度, リスク評価

14

15 【参考文献】

- 16 1. Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Yoshida R, Kita M, Okawa M, et al. Genetic and clinical characteristics in
17 Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan.
18 J Hum Genet. 2018;63(4):447-57.
- 19 2. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, et al. Germline pathogenic variants of
20 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018;9(1):4083.
- 21 3. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, et al. Prevalence of pathogenic germline
22 variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget.
23 2017;8(68):112258-67.
- 24 4. Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, Liu X, Kamatani Y, Takahashi A, et al. Germline Pathogenic Variants in 7636
25 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. J Natl Cancer Inst. 2020;112(4):369-76.
- 26 5. Mizukami K, Iwasaki Y, Kawakami E, Hirata M, Kamatani Y, Matsuda K, et al. Genetic characterization of pancreatic
27 cancer patients and prediction of carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes.
28 EBioMedicine. 2020;60:103033.
- 29 6. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening,
30 treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021;28(6):1167-80.
- 31 7. Byers H, Wallis Y, Van Veen EM, Lalloo F, Reay K, Smith P, et al. Sensitivity of BRCA1/2 testing in high-risk
32 breast/ovarian/male breast cancer families: little contribution of comprehensive RNA/NGS panel testing. Eur J Hum
33 Genet. 2016;24(11):1591-7.
- 34 8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer
35 Screening and Diagnosis, ver1. 2022.
- 36 9. Bosch N, Junyent N, Gadea N, Brunet J, Ramon Y Cajal T, Torres A, et al. What factors may influence psychological
37 well being at three months and one year post BRCA genetic result disclosure? The Breast. 2012;21(6):755-60.
- 38 10. McInerney-Leo A, Biesecker BB, Hadley DW, Kase RG, Giambarresi TR, Johnson E, et al. BRCA1/2 testing in
39 hereditary breast and ovarian cancer families: effectiveness of problem-solving training as a counseling intervention.
40 Am J Med Genet A. 2004;130A(3):221-7.
- 41 11. Bakos AD, Hutson SP, Loud JT, Peters JA, Giusti RM, Greene MH. BRCA mutation-negative women from
42 hereditary breast and ovarian cancer families: a qualitative study of the BRCA-negative experience. Health Expect.
43 2008;11(3):220-31.

44

1 遺伝 BQ6

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き 3 か？

5 ◎ステートメント

6 VUS (variant of uncertain significance) は、現時点では病的意義が不明なバリエーションであり、
7 その結果は原則的に被検者の医学的管理や血縁者への医学的対応の判断には用いない。臨床的対応
8 は、本人の既往歴、家族歴、その他のリスク因子等を考慮して医療者より提案する。VUS の解釈は検査
9 会社により異なる可能性があり、出検した医師は医療機関内外の遺伝医学の専門家と連携する等の方
10 法で分類の妥当性を検討する。各医療機関は、VUS が将来再分類された場合に備えたりコンタクト等
11 による継続的なフォロー体制を整備する。

13 ◎背景

14 遺伝学的検査では、解析した遺伝子に、①病的バリエーションが検出された（陽性）、②バリエーションが検
15 出されないか発症リスクに関係しないバリエーションが検出された（陰性）、③発症リスクに関する意義が
16 不明なバリエーションが検出された（VUS）のいずれかの結果が得られる。HBOC を含む遺伝性腫瘍症候
17 群においては、①は informative として、診療ガイドライン等を参考に診断された症候群に推奨される
18 サーベイランスやリスク低減手術等の医学的管理が行われる¹⁾。また、発端者の検査結果は血縁者が同
19 じバリエーションを共有するかを調べる血縁者検査に利用できる。一方、②と③は、結果をこれらの医学
20 的対応に用いることができない点で non-informative である¹⁾（遺伝 BQ2 参照）。VUS は、現時点で
21 は分類不能な結果であり、後に一定の確率で再分類される可能性が高い。陽性に再分類された場合に
22 は、発端者と血縁者への医学的対応が変更され得るため、出検した医師、被検者の両方が結果の意味
23 を充分理解し、適切に行動できる必要がある。BRCA1/2 遺伝子単独の検査に加え MGPT が遺伝学的
24 検査に使用される機会が増加することで VUS 保持者の増加が予測されるため、遺伝学的検査における
25 VUS への対応に関して検討した。

27 ◎解説

28 ① VUS の解釈と再分類

29 主に発端者に実施される遺伝学的検査では、検査機関で決定された被検者の塩基配列は代表的な参
30 照配列と比較してバリエーションが抽出される。バリエーションは、付加情報に基づき意義付けが行われて病
31 的意義が判定され、最終的な結果報告書が作成される。検査機関は、American College of Medical
32 Genetics and Genomics (ACMG) and the Association for Molecular Pathology (AMP) Guidelines
33 (ACMG/AMP Guidelines) に従い、構造化された科学的エビデンスの評価システムを使用して病原
34 性を確率的に評価し、バリエーションを pathogenic (P), likely pathogenic (LP), likely benign (LB),
35 benign (B), VUS の 5 グループに分類することが推奨されている²⁾。ただし、医学的管理の選択に関

1 しては、P と LP, B と LB は臨床上同等に扱われ、陽性 (P/LP), 陰性 (B/LB), VUS の 3 グループ
2 に分類される。VUS は、現時点で臨床的意義に関するエビデンスが充分でない、あるいは矛盾したエ
3 ビデンスがあるために、陽性、陰性のどちらにも分類できないバリエーションと定義される。腫瘍の悪性
4 度の病理診断で良性と悪性の間に位置付けられるクラス III のような「いわゆるグレー」ではない。バ
5 リエーションの病的意義の解釈は固定したものではなく、数多くの検査や研究が実施されエビデンスが蓄
6 積されることで再分類される可能性がある³⁾。特に、VUS は、今後いずれかのグループに分類される
7 バリエーションであり、再分類の主な対象となる。

8 検査機関でのバリエーションの解釈は ACMG/AMP Guidelines に従いつつ最終的に独自の基準で判断す
9 るため、検査機関の間で同じバリエーションの解釈に不一致が生じることがある⁴⁾。バリエーションの病的意義
10 の解釈に用いるデータベースやツール等は常に更新されており、出検した医師は、医療機関内外の遺
11 伝医学の専門家と連携する等の方法で、これらを利用して VUS の分類の妥当性を検討することが望ま
12 しい。既往歴や家族歴等から VUS 判定の妥当性が疑われる場合には、検査機関に判断根拠を問い合わせ
13 せる。

14

15 ② VUS の検出割合

16 日本人における遺伝性腫瘍の原因遺伝子の遺伝学的検査での VUS 保持率は、BRCA1/2 単独の検査
17 の場合 6.5%と報告されており^{5) 6)}、検査実施数の増加で VUS の検出頻度は欧州系集団レベルに低下
18 している⁷⁾。一方、MGPT では、搭載される遺伝子数増加に伴い VUS 検出率も 30-40%程度に上昇す
19 る^{7) 8)} (遺伝 BQ2 参照)。MGPT での VUS の検出率は、未だ集団間で差があり、非欧州系由来集団
20 は欧州系由来集団に比較して高い⁹⁾。利用する遺伝学的検査に関して、あらかじめ検査機関に VUS の
21 検出割合の情報を得ておく。特に MGPT に関しては、可能であれば使用するパネルごとに情報を得る。

22

23 ③ VUS の再分類の状況

24 単一医療機関において 1997 年から 2020 年までに実施された遺伝学的検査の後ろ向き観察研究では、
25 24 年間に 194 名 (145 名, 74.7%が MGPT) で検出された 2503 のバリエーションのうち 211 (8.4%) が
26 再分類されたことが報告されている¹⁰⁾。再分類に要した期間の中央値は 1.7 年であったが、年々短縮
27 傾向にあり、2020 年では 0.3 年となっていた。全バリエーション中 1343 (53.7%) が VUS で、そのうち
28 の 194 (14.4%) が再分類された。内訳は 179(92.3%)が B/LB, 15(7.7%)が P/LP への再分類で、こ
29 れらの割合は他の報告でも同程度であることから¹¹⁾、VUS から陽性に再分類される症例が少なくない
30 ことに留意する。また、再分類のほとんどは検査機関からの報告によるものであることから¹⁰⁾、あ
31 らかじめ利用する遺伝学的検査に関して検査機関によるバリエーションの見直しの頻度等を確認しておく。

32

33 ④ VUS 保持者とその血縁者に対する医学的対応

34 VUS 保持者と診断された場合、その遺伝情報は原則的にサーベイランス等の医学的管理の方針決定
35 に利用しない。このため、遺伝学的検査前と同様に、VUS 保持者自身の既往歴や家族歴、その他のリ
36 スク因子の情報を可能な限り収集し、それらの情報を統合した遺伝学的リスク評価とその結果に応じ
37 たサーベイランス計画を提案する^{8)12) 13)}。VUS の結果が医学的管理方針決定に寄与しないため、血縁

1 者診断にも用いない¹²⁾。しかし、VUS の結果が、被検者におけるがんへの苦痛や医学的対応での意思
2 決定に及ぼす影響は、陰性の場合と比較して大きく変わらないことが報告されていることから^{14) 15)}、
3 例えば単一遺伝子検査に比べた MGPT での VUS の検出頻度の上昇をデメリットと考える必要はない
4 ⁸⁾。また、被検者に結果を伝える際も、VUS があたかも「残念な結果」であるように表現することや
5 「グレーな結果」等と色に例えることは、被検者を混乱させるため行わない。

7 ⑤ 再分類におけるリコンタクト

8 VUS が陽性の結果に再分類された場合には、発端者の医学的管理だけでなく血縁者への医学的対応
9 にも利用可能な情報となるため、各医療機関はリコンタクト（再連絡）の方針や方法を定め、これが
10 可能な体制を整備しておくことが推奨される¹⁰⁾¹⁶⁾（遺伝 BQ3 参照）。すなわち、責任の分散による行
11 動機会の喪失を防止するために、被検者には、検査前から VUS の結果が得られる可能性を説明し、
12 VUS が検出された場合には、遺伝カウンセリング等により、結果の解釈、再分類の可能性、医療機関
13 と被検者両方からのリコンタクトとその方法等の情報提供と理解の確認を行う¹⁶⁾。

14 また、遺伝学的検査結果の変更は、医療機関内の関係者が将来にわたって間違いなく医学的対応に
15 利用できるよう、適切な管理のもとに電子カルテ上に記録、保管する¹⁷⁾。

17 【キーワード】

18 Variant of uncertain significance, hereditary breast and ovarian cancer, hereditary cancer syndrome,
19 medical management, re-contact

21 【参考文献】

- 22 1) Fanale D, Pivetti A, Cancelliere D, et al. BRCA1/2 variants of unknown significance in hereditary breast and
23 ovarian cancer (HBOC) syndrome: Looking for the hidden meaning. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;172:103626.
24 [PMID: 35150867]
- 25 2) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint
26 consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for
27 Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. [PMID: 25741868]
- 28 3) Esterling L, Wijayatunge R, Brown K, et al. Impact of a cancer gene variant reclassification program over a 20-year
29 period. JCO Precis Oncol. 2020;4:944-54. [PMID: 32923914]
- 30 4) Amendola LM, Muenzen K, Biesecker LG, et al. Variant classification concordance using the ACMG-AMP variant
31 interpretation guidelines across nine genomic implementation research studies. Am J Hum Genet. 2020;107(5):932-
32 41. [PMID: 33108757]
- 33 5) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and
34 ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. J Hum Genet.
35 2018;63(4):447-57. [PMID: 29176636]
- 36 6) Yamauchi H, Okawa M, Yokoyama S, et al. High rate of occult cancer found in prophylactic mastectomy specimens

- 1 despite thorough presurgical assessment with MRI and ultrasound: findings from the hereditary breast and ovarian
2 cancer registration 2016 in Japan. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(3):679-87. [PMID: 30203341]
- 3 7) LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific
4 cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med.*
5 2020;22(2):407-15 [PMID: 31406321]
- 6 8) Adam F, Fluri M, Scherz A, Rabaglio M. Occurrence of variants of unknown clinical significance in genetic testing
7 for hereditary breast and ovarian cancer syndrome and Lynch syndrome: a literature review and analytical
8 observational retrospective cohort study. *BMC Medical Genet.* 2023;16:7 [PMID: 36647026]
- 9 9) Caswell-Jin JL, Gupta T, Hall E, et al. Racial/ethnic differences in multiple-gene sequencing results for hereditary
10 cancer risk. *Genet Med.* 2018;20(2):234-9. [PMID: 28749474]
- 11 10) Muir SM, Reagle R. Characterization of variant reclassification and patient re-contact in a cancer genetics clinic. *J*
12 *Genet Couns.* 2022;31(6):1261-72. [PMID: 35763673]
- 13 11) Macklin S, Durand N, Atwal P, et al. Observed frequency and challenges of variant reclassification in a hereditary
14 cancer clinic. *Genet Med.* 2018;20(3):346-50. [PMID : 29215655]
- 15 12) Berliner JL, Cummings SA, Boldt Burnett B, Ricker CN. Risk assessment and genetic counseling for hereditary
16 breast and ovarian cancer syndromes-Practice resource of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet*
17 *Couns.* 2021;30(2):342-360. [PMID: 33410258]
- 18 13) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-
19 Risk Assessment : Breast, Ovarian, and Pancreatic, Ver3. 2023.
- 20 14) Culver JO, Brinkerhoff CD, Clague J, et al. Variants of uncertain significance in BRCA testing: evaluation of surgical
21 decisions, risk perception, and cancer distress. *Clin Genet.* 2013;84(5):464-72. [PMID: 23323793]
- 22 15) Whitworth PW, Beitsch PD, Patel R, et al. Clinical Utility of Universal Germline Genetic Testing for Patients With
23 Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2232787. [PMID: 36136330]
- 24 16) Vears DF, Niemiec E, Howard HC, Borry P. Analysis of VUS reporting, variant reinterpretation and recontact
25 policies in clinical genomic sequencing consent forms. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(12):1743-51. [PMID: 30143804]
- 26 17) 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」2022年3月改定
27 (https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf, 2023年4月7日アクセス)
- 28

1 遺伝 BQ7

2 遺伝学的検査を望まないクライアントにはどのように対応するか？

3 4 ◎ステートメント

5 遺伝学的検査を望むかどうかはクライアント個人の自由な意思をもった決定であり、医療提供者は
6 クライアントがなぜ検査を望まないのかという意思決定のプロセスを理解することに努め、その選択
7 を尊重する。遺伝学的検査を望まない場合でも、医療提供者はクライアントのリスク評価と状況に基
8 づいて継続的に適切な医学的管理の提案や情報提供を行う。クライアントの将来的な遺伝学的検査受
9 検の再考やリスクの変化に備え、柔軟に対応できる相談窓口や適切な支援、情報が提供できる体制を
10 整備する。

11 12 ◎背景

13 遺伝性腫瘍の可能性が疑われる個人やその血縁者に対して、ガイドラインなどで受検の提案が推奨
14 されていることは、確定診断の手段として遺伝学的検査を実施すべきと指示しているわけではない。
15 遺伝学的検査を受けるかどうか、いつ受けて結果を知るかは、十分な情報を得たクライアント自身の
16 意思によるものでありその結果として検査を望まない選択肢も存在する。医療提供者はクライアント
17 の意思を尊重するためにも、なぜ検査を望まないのかというクライアントの意思決定のプロセスを理
18 解する必要がある。そこには遺伝学的検査の経済的負担や検査の限界、検査結果に対する不安、結果
19 に基づく将来への不確実性、遺伝情報の漏洩への不安などの倫理・社会的問題などが影響しているこ
20 とがある。医療提供者は、偏りのない情報提供や公平な態度に基づく適切なコミュニケーションを心
21 掛け、クライアントの情報の理解に基づき、心理的安全性が保たれた状況で意思決定できるよう継続
22 的に支援する役割を果たす必要がある。

23 ◎解説

24 ①遺伝学的検査を望まないクライアントの背景を考える

- 25 1. 遺伝学的検査の情報が十分か、検査を実施している施設へのアクセスのしやすさはあるか
- 26 2. 遺伝学的検査の結果の不変性、予測性、共有性に対する説明やその情報を知ることへの不安、血
27 縁者へおよぼす影響などへの心理的負担や結果によって将来発症するかどうかわからない不確実
28 な予測情報への不安をどう感じているか
- 29 3. 遺伝学的検査や遺伝性腫瘍のサーベイランスの経済的負担はどうか
- 30 4. 遺伝情報のプライバシーの保護と雇用や保険加入など社会的課題への不安はどうか

31
32 クライアントが遺伝学的検査を望まない場合、上記のような背景が考えられる。これらの背景は
33 個々の理由としてあるというよりはそれぞれが複雑に影響しあっていることが多く、クライアントの
34 状況によっても大きく異なる。またクライアントにとって遺伝学的検査の選択肢を提示されたこと自

1 体が心理的に負荷となることもあり、検査を望まない選択をすることによってこの状況から受ける負
2 担が軽くなることがある。

3 こうした様々な背景は遺伝学的検査の情報提供などは実施する環境を整えることで対応できること
4 もあるが、家族や血縁者への影響や経済的・社会的課題についてはすぐに解決しないこともある²。ク
5 ライアントが置かれている状況から何が大きく影響しているのかアセスメントをすることが必要とな
6 る。

8 ②クライアントが遺伝学的検査を望まない理由や懸念事項を話しやすい状況を整える

9 クライアントが「検査を望まない」という医療提供者に言い出しづらいと感じる決定について、医
10 療者は懸念事項や不安を話しやすい環境をつくり、また話しても大丈夫だと思えるような態度・コミ
11 ュニケーションを心掛ける必要がある。またクライアントが遺伝学的検査を望まない場合でも、その
12 選択を尊重し、否定や批判をしないことを意識する。このクライアントの検査を望まないという決定
13 自体が当人の治療や医学的介入を脅かすことなく、その場合の治療の選択についても十分に説明を行
14 う。

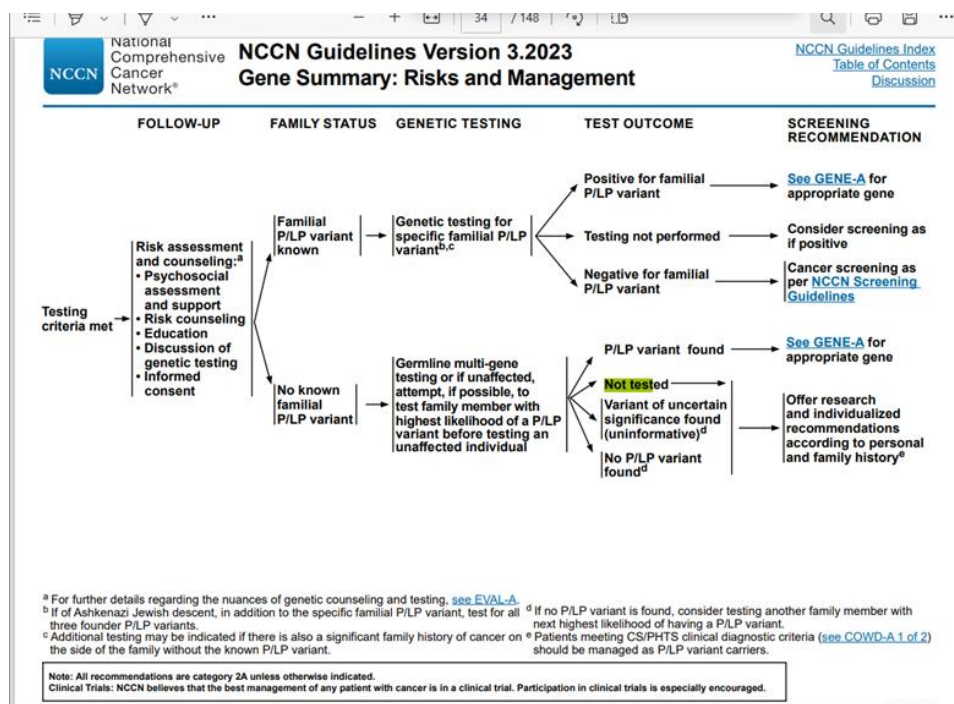
15 とくに治療などで時間的な制約がある場合には、いつまでに決めればいいのか、治療のスケジュール
16 とクライアントが自分の価値観や優先事項に基づいて判断するための時間を確保できるよう補助す
17 る。

19 ③クライアントが遺伝学的検査を望まない場合に伝えること

20 遺伝学的検査を希望しないクライアントに対しては、遺伝学的検査結果が陰性だった場合と同様、
21 実際には個々の既往歴や家族歴に応じた適切な医学的管理を提案することになる¹ (参考 BQ6)。しか
22 し本邦において HBOC と診断がついていない場合の定期的な MRI の撮像や卵管・卵巣の検診、膵臓
23 や前立腺の検診は保険適応外のため、遺伝学的検査を望まない場合の非発症臓器への対策については
24 その経済的負担も含めて十分に相談し検査を実施するかどうか検討する必要がある。また、クライエ
25 ントは一度決めた遺伝学的検査の選択を変えること、そしてそれを医療者に伝えることを心理的に負
26 担とすることがあるため、事前に医療者からは遺伝学的検査の意思はいつでも変えられること、自
27 分や血縁者についての遺伝に関する相談のために遺伝カウンセリングが利用できることを伝えること
28 も必要となる。

29 医療提供者は、遺伝学的検査を望まないという意味決定自体がクライアントや血縁者の Quality of
30 Life に与える影響を総合的に評価する必要がある。その価値観は時間の経過や社会情勢、医療体制・
31 遺伝学的検査の項目や費用の変化、クライアントのライフイベント、家系内での新たながん発症者の
32 発生や、血縁者の遺伝学的検査の実施などにより、変化する可能性があることを十分に理解し、受
33 診が継続しているクライアントであれば、各診療科の診察のタイミングなど遺伝カウンセリング以外
34 の場面でもクライアントの意向を聞き取れる関係性を構築しておくことが望ましい。

35



1
2
3
4
5
6
7
8

【参考文献】

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic from Ver3.2023
2. 仲田洋美, 岡本陽子, 金子景香, 他. 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

1 遺伝 BQ8

2 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？

4 ◎ステートメント

5 *BRCA1/2* 病的バリエーションに対する着床前遺伝学的検査 (pre-implantation genetic testing for
6 monogenic disorders: PGT-M) の選択肢が *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者にも生じうるが、現在まで
7 は“適応”とは認められてこなかった。現在、国際的にも HBOC に対する PGT-M について推奨を示唆す
8 るガイドラインはなく、様々な議論が進行中のテーマである。2022 年の日本産科婦人科学会の PGT-M
9 に関する見解改定に伴い、“疾患の重篤性”の解釈における時代の変化等を考慮し、HBOC に対する
10 PGT-M の適応の妥当性について改めて協議する余地を残しており、今後の議論の成熟が待たれる。

12 ◎背景

13 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 14 人に 1 人 (2020
14 年) となり¹、生殖補助医療による妊娠・出産は以前よりも一般的になってきた。また、2022 年度か
15 らは、日本産科婦人科学会の ART 登録施設における一般的な体外受精・顕微授精に対し保険適応が開
16 始となった。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遺伝
17 学的検査の併用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
18 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」
19 ような“重篤”な疾患が妥当である、として日本産科婦人科学会で承認してきた経緯があり、成人発症疾
20 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、海外では、2003 年に
21 ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) の倫理部会は、HBOC も PGT-M
22 の対象とすることを発表し²、以後、一部の国 (米国、英国、独国、仏国、蘭国など) では、成人発
23 症の単一遺伝性疾患に対する着床前遺伝学的検査も“性と生殖に関する健康と権利”、セクシュアル・リ
24 プロダクティブ・ヘルス/ライツ (SRHR: Sexual and Reproductive Health and Rights) の一環として倫
25 理的に許容されている。しかし、その条件として、複数施設での倫理委員会で承認されていることや、
26 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を定めている国もある。一方、米国小
27 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
28 し、児の「遺伝情報から自由である権利」の侵害であり不適切だとして反対している³。

29 わが国では、2018 年に従来の疾患重篤性の基準に該当しない“網膜芽細胞腫”の病的バリエーションを持
30 つカップルからの申請を機に、このような海外の状況もふまえ、日本産科婦人科学会主導で 2020~
31 2021 年に PGT-M (重篤な遺伝性疾患に対する着床前遺伝学的検査) に関する倫理審議会 (第 1-3 部)
32 が開催され、多方面の有識者・一般からの意見も集め議論を行った。従来の“疾患重篤性”の判断につい

1 ての妥当性が問われることとなり、時代に合わせて適応していく必要があるとの方向性で合意に至っ
2 た。その後の 2022 年の見解改定では、“着床前遺伝学的検査の適応となる重篤な遺伝性疾患の重篤性
3 の定義は、「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状
4 況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治
5 療を行う必要がある状態」とする”と明記され、改定された“「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺
6 伝学的検査」に関する見解”が発表された。この新見解により、従来は“不承認”としてきた、20 歳まで
7 に死亡にいたらない、また寝たきりにならないような疾患、例えば、成人期以降に発症する可能性が
8 ある遺伝性腫瘍の家系における PGT-M などについても、一律不承認ではなく、改めて審議していく
9 方針となっている。

10

11 ◎解説

12 HBOC に対する PGT-M の適応については、現在も国際的ガイドラインにおける推奨はなく、わが
13 国のみならず国際的にも様々な議論が進行中のテーマである⁴。しかしながら、当事者である
14 *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における絶対的な情報不足も指摘されており⁵ 当事者の心理的サポ
15 ートに加え、それを支える医療従事者や体制・資源の充実が喫緊の課題である⁶。情報提供資料の 1 つ
16 として、日本産科婦人科学会では学会ホームページにて着床前遺伝学的検査についての情報提供動画
17 を作成した。一般の方向け・PGT-M をお考えの方向けに各々 2 本、合計 4 本の動画が公開されている
18 ので、参考にしていきたい。

19

20 ① *BRCA1/2* 病的バリエント保持者であることを知ったことによる生殖に関する意識変化

21 2017 年の Chan らの報告⁷において、*BRCA1/2* 病的バリエント保持女性全 1081 人（平均年齢 44 歳）
22 のうち、パートナーがおり家族計画が終了していなかった 284 人（26.2%）を対象とした調査で、「実
23 子を持つか決めるにあたって影響があった」と答えた割合は 40.8%であった。その理由の内訳は、①
24 拳児を急ぐことにした（43.1%）、②子どもへの病的バリエントの伝達を考え実子をもたないことにし
25 た（17.2%）、③今後子どもをもつことを止めた（自身の妊娠が発がんに影響するため）（10.3%）、④
26 自分ががんになった場合のことを考えて子どもをもたないことにした（10.3%）、⑤養子を考える（4%）
27 であった。また、「不妊治療に対する意識が変わった」と答えた人は 17.7%で、①拳児を急ぐために不
28 妊治療を考える（34%）、②PGT-M を考える（34%）、③卵子提供を考える（12%）であった。

29

30 ② *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における PGT-M の検討

31 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遺伝性疾患の PGT-M についても
32 倫理的に正当化されうる、という見解があるほか²、欧州においても、各国の基準に基づいて成人期発
33 症疾患に対する PGT-M が実施されている⁸。そのような現状において、*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリ
34 アント保持者を対象とした欧米における横断研究では、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者の PGT-M の
35 認知率は 6~7 割で、PGT-M 実施の自身における検討は、2~4 割であった⁹⁻¹³。PGT-M の選択に影
36 響を与える因子として、①既に関連がんを診断されている、②女性、③若い、④信仰心が薄い、⑤既

1 に不妊症, ⑥既に子供がいる (今後の挙児希望の有無), ⑦出生前遺伝学的検査の受検既往, 等が言わ
2 れている¹⁴。

3 なお, 本邦の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における PGT-M 検討に対する意識調査のデータはな
4 い。

6 ③*BRCA1/2*病的バリエント保持者における PGT-M の生児獲得

7 6 名の乳がん既発症者を含む, 70 組の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者カップル (うち男性病的バ
8 リアント保持 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
9 ーとオランダにおけるコホート研究¹⁵ では, 親と同じ病的バリエントを有さない 294 胚 (/720 胚,
10 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* 病的バリエント保持女性 36 名
11 のうち 2 名が乳癌を発症した。よって, 未発症保持者を対象とした PGT-M 後の生児獲得割合は良好
12 (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。

14 【キーワード】

15 単一遺伝子疾患を対象とした着床前遺伝学的検査 (pre-implantation genetic testing for monogenic
16 disorders; PGT-M)

17 重篤な成人期発症疾患に対する着床前遺伝学的検査 (PGT-M for serious adult-onset conditions)

18 セクシュアル・リプロダクティブ・ヘルス/ライツ (SRHR: Sexual and Reproductive Health and Rights)

20 【参考文献】

- 21 1. 公益社団法人日本産科婦人科学会 2020 年 体外受精・胚移植等の臨床実施成績
22 https://www.jsog.or.jp/activity/art/2020_ARTdata.pdf
- 23 2. Shenfield F, Pennings G, Devroey P *et al.* Taskforce 5: preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2003; **18**(3):
24 649-651.
- 25 3. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Ethics Committee of
26 the American Society for Reproductive M. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M)
27 for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018; **109**(6): 989-992.
- 28 4. Laot L, Sonigo C, Nobre J *et al.* Should Preimplantation Genetic Testing (PGT) Systematically Be Proposed to
29 BRCA Pathogenic Variant Carriers? *Cancers (Basel)* 2022; **14**(23).
- 30 5. Skrovanek E, Dunbar-Jacob J, Dunwoody C, Wesmiller S. Integrative Review of Reproductive Decision Making of
31 Women Who Are BRCA Positive. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2020; **49**(6): 525-536.
- 32 6. Gietel-Habets JJG, de Die-Smulders CEM, Derks-Smeets IAP *et al.* Support needs of couples with hereditary breast
33 and ovarian cancer during reproductive decision making. *Psychooncology* 2018; **27**(7): 1795-1801.
- 34 7. Chan JL, Johnson LNC, Sammel MD *et al.* Reproductive Decision-Making in Women with *BRCA1/2* Mutations. *J*
35 *Genet Couns* 2017; **26**(3): 594-603.
- 36 8. Dondorp W, de Wert G. Refining the ethics of preimplantation genetic diagnosis: A plea for contextualized

- 1 proportionality. *Bioethics* 2019; **33**(2): 294-301.
- 2 9. Mor P, Brennenstuhl S, Metcalfe KA. Uptake of Preimplantation Genetic Diagnosis in Female BRCA1 and BRCA2
3 Mutation Carriers. *J Genet Couns* 2018; **27**(6): 1386-1394.
- 4 10. Gietel-Habets JJ, de Die-Smulders CE, Derks-Smeets IA *et al.* Awareness and attitude regarding reproductive
5 options of persons carrying a BRCA mutation and their partners. *Hum Reprod* 2017; **32**(3): 588-597.
- 6 11. Rich TA, Liu M, Etzel CJ *et al.* Comparison of attitudes regarding preimplantation genetic diagnosis among patients
7 with hereditary cancer syndromes. *Fam Cancer* 2014; **13**(2): 291-299.
- 8 12. Julian-Reynier C, Fabre R, Coupier I *et al.* BRCA1/2 carriers: their childbearing plans and theoretical intentions
9 about having preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis. *Genet Med* 2012; **14**(5): 527-534.
- 10 13. Quinn GP, Vadaparampil ST, Miree CA *et al.* High risk men's perceptions of pre-implantation genetic diagnosis for
11 hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod* 2010; **25**(10): 2543-2550.
- 12 14. Lombardi L, Trumello C, Stuppia L, Antonucci I, Brandao T, Babore A. BRCA1/2 pathogenetic variant carriers and
13 reproductive decisions: Gender differences and factors associated with the choice of preimplantation genetic
14 diagnosis (PGD) and prenatal diagnosis (PND). *J Assist Reprod Genet* 2022; **39**(7): 1433-1443.
- 15 15. Derks-Smeets IA, de Die-Smulders CE, Mackens S *et al.* Hereditary breast and ovarian cancer and reproduction: an
16 observational study on the suitability of preimplantation genetic diagnosis for both asymptomatic carriers and breast
17 cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2014; **145**(3): 673-681.
- 18

II-2. 乳癌領域

1 乳癌 BQ1

2 どのような乳癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査を推奨するか？

3 ◎ステートメント

5 以下の基準に合致する乳癌患者に対し、*BRCA1/2* 遺伝学的検査を推奨する。

- 6 ① 血縁者に既に *BRCA1/2* に病的バリエント保持がわかっている
- 7 ② 既往歴・病理学的適応
 - 8 ・ 45 歳以下の乳癌発症 (全サブタイプ)
 - 9 ・ 60 歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症
 - 10 ・ 2 個以上の原発性乳癌発症 (両側, 片側 2 箇所など)
 - 11 ・ 卵巣癌, 卵管癌および腹膜癌を発症
 - 12 ・ 男性乳癌を発症
- 13 ③ 家族歴
 - 14 ・ 第三度近親者内*に乳癌または卵巣癌または膵臓癌発症者が 1 名以上いる
- 15 ④ 治療適応
 - 16 ・ HER2 陰性乳癌で化学療法歴がある手術不能や再発乳癌薬物療法, または再発高リスクの乳癌に
 - 17 おける術後薬物療法 として, PARP 阻害薬に対するコンパニオン診断の適格基準を満たす
- 18 ⑤ 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ント
- 19 保持が疑われる

20 (* 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)

21 ◎背景

22 HBOC 診断が保険適応となる以前は, NCCN(National comprehensive Cancer Network)ガイドライ
23 ン¹⁾に基づき, 既往歴や家族歴から遺伝性乳癌が示唆される場合, 遺伝診療部門にて遺伝カウンセリング
24 を行い, *BRCA1/2* 遺伝学的検査を提出してきたが, 自費診療で約 20 万円を超える検査費用は障壁
25 となっていた。

26 本邦では, 2018 年 7 月に癌化学療法歴のある *BRCA* 病的バリエント保持かつ HER2 陰性の手術不
27 能または再発乳癌に対して, PARP 阻害薬オラパリブが保険収載されたことをきっかけに, コンパニ
28 オン診断として *BRCA1/2* 遺伝学的検査も保険収載された。

29 さらに 2020 年 4 月には, 既往歴や家族歴などから示唆される HBOC 診断を目的とした *BRCA* 遺伝
30 学的検査条件が拡大し, リスク低減乳房切除術やリスク低減卵管卵巣摘出術, 及びサーベイランスと
31 しての造影乳房 MRI も保険収載された。2022 年 8 月からは, HER2 陰性で再発高リスク乳癌の術後
32 薬物療法としてオラパリブが承認され, 適応拡大している。

33 *BRCA1/2* 遺伝学的検査提出にあたっては, *BRCA1/2* 遺伝子の意義, 検査の目的や限界を説明した
34 うえで, 被検者の文書による同意が得られていることを確認し, *BRCA1/2* 遺伝学的検査を行うことが
35 推奨されている。²⁾ HBOC の診断後, 乳癌の術式やリスク低減手術またはサーベイランスのどちらを
36 選択するか, 血縁者への影響についても考える必要があり, 診断後の意思決定支援の体制づくりを院
37

1 内もしくは院外連携し整えることも重要である。

2 世界的には、HBOC を示唆する乳癌患者に対して、マルチ遺伝子パネル検査 (multi-gene panel
3 testing: MGPT) が主流となっている (遺 BQ2 参照)。NCCN ガイドラインでも、*BRCA* 単独遺伝子
4 の記載は廃止され、高浸透性乳癌関連遺伝子 (特に *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*,
5 *TP53*) に対する検査基準を提示している。今回は乳癌患者における *BRCA* 単一遺伝子の推奨基準と限定
6 したが、対象者や検査方法について、本邦でも今後基準の見直しを予定している。

7

8 ◎解説

9 ①血縁者に既に *BRCA1/2* に病的バリエント保持がわかっている

10 HBOC は常染色体顕性遺伝形式をとるため、病的バリエントは、第一度近親者で 1/2、第二度近親
11 者で 1/4、第三度近親者で 1/8 と高率に引き継がれる。*BRCA1/2* の病的バリエントを保持する血縁者
12 がいる場合には、HBOC の可能性を考慮し、遺伝学的検査の実施を検討する。

13

14 ②既往歴・病理学的適応

15 ②-1 年齢

16 NCCN ガイドラインでは、*BRCA1/2* 単一遺伝子の検査基準として 45 歳以下での乳癌発症としてい
17 たが、現在、高浸透性乳癌関連遺伝子 (特に *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *TP53*) の
18 検査基準を提示しており、乳癌既発症者に対しては 50 歳以下としている。表 1¹⁾ Myriad の 98979 人の
19 乳癌患者データでは、乳癌ハイリスク 7 遺伝子 (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*,
20 *STK11*) の年代別陽性率は、26-30 歳が最も高く 31.8%、31-35 歳 13.4%、36-40 歳 13.4%、41-45 歳
21 8.4%、46-50 歳 5.3%、51-55 歳 4.1%と年齢を追うごとに減少した。³⁾

22 Momozawa らの報告では、バイアスのない日本人乳癌女性における、乳癌ハイリスク 11 遺伝子の陽
23 性率は、39 歳以下 15.5%、40 代 6.5%、50 代 5.3%、60 代 4.4%で、*BRCA1/2* の病的バリエント陽性
24 率は、49 歳以下で 2217 人中 149 人(6.7%)、50 歳以上で 4416 人中 133 人(3.0%)であった。⁴⁾ (図 1)

25 米国腫瘍学会では、65 歳以下の T1-T3 乳癌患者と、条件付きの 65 歳以上乳癌患者に対して、
26 *BRCA* 遺伝学的検査を推奨しており、その結果感度は 98%になったと報告している。これまで、検査
27 適応基準の閾値を 10%前後の陽性率として考慮しガイドラインが作成されることが多かったが、その
28 判断基準に変化を認めた。⁵⁾ また、米国乳腺外科学会では、全年齢における病的バリエント保持者のう
29 ち、13.1%が NCCN ガイドラインクライテリアに合致していないため、年齢問わず乳癌既往者全てが
30 *BRCA* や *PALB2* を含む乳癌関連遺伝子検査を受けられるようにすべきと勧告している。しかしなが
31 ら、検査対象者の増加により、費用の増大、遺伝カウンセリングなど検査体制への影響、高齢者の臨
32 床的有用性など検討すべき課題も指摘されている。⁶⁾

33 海外では遺伝学的検査受検前のリスク評価として、疫学データを用いた *BRCA* 病的バリエント保持
34 予測モデルが汎用されており、カットオフ値を 10%としたものが *BRCA* 遺伝学的検査の検査基準の一
35 つとして従来使用されていた。

36 本邦ではこのような疫学データに基づくリスクモデルが存在しないため、日本人乳癌と癌非罹患者
37 の大規模症例対照研究の結果を参考に、年齢のカットオフ値を 45 歳と設定した。

38 年齢基準については、他ガイドラインの状況や国内での陽性率・費用対効果などを吟味のうえ、本

1 邦でも今後基準の見直しを予定している。

2

3 ②-2 サブタイプ

4 HBOC コンソーシアムのデータベースでは、*BRCA1* 病的バリエーション保持者ではトリプルネガティブ
5 タイプの乳癌 (triple-negative breast cancer : TNBC) 発症が多く 75.8%を占め *BRCA2*病的バリエ
6 ーション保持者では、Luminal タイプが 64.4%と多く、各々特徴がある。⁷⁾

7 実際に家族歴がない TN 乳がん患者において、*BRCA1* 陽性率は、30-29 歳で 21.1%，40-49 歳で
8 7.4%，50-59 歳 5.6%，60 歳以上は 0%であった。luminal タイプ乳がん患者では、*BRCA2* 陽性率は、
9 29 歳以下が 4.5%，30-39 歳 6.1%，40-49 歳 2.8%，50-59 歳 2.6%，60 歳以上は 0%であった。⁸⁾

10

11 ②-3 多発乳癌

12 Myriad のデータ 98,979 人の乳癌患者のうち 10,220 人 (10.3%) が多発乳癌患者で、その病的バリエ
13 ーション保持率は、*BRCA1* が 4.23%，*BRCA2* が 3.61%であり、単一乳癌患者と比較し有意に高かった。
14 (*BRCA1* OR1.96 95%CI 1.70-2.23 , *BRCA2* OR1.64: 95%CI 1.42-1.89)³⁾

15 HBOC コンソーシアムのデータベースでは、登録乳癌患者全体における *BRCA1/2* いずれかの病的
16 バリエーション保持率は 19.7%であったが、多発乳癌患者では、*BRCA1* が 40%，*BRCA2* は 18%であっ
17 た。⁷⁾

18 乳癌診断後、20 年間の対側乳癌の推定累積リスクは、*BRCA1* で 40%，*BRCA2* で 26%であった。⁹⁾

19

20 ②-4 卵巣癌、卵管癌および腹膜癌発症

21 HBOC における卵巣癌、卵管癌および腹膜癌発症リスクが高いことは既知である。(参照 卵巣癌)
22 乳癌既発症者の場合、*BRCA1/2* 病的バリエーション保有率は、50 歳未満で 4.7%，50 歳以上で 2.2%に比
23 べ、卵巣癌も重複発症すると 50 歳未満で 26.3%，50 歳以上で 12.1%と格段に保有率が高い。¹⁰⁾

24

25 ②-5 男性乳癌

26 Momozawa らの研究では、*BRCA1/2* を含む乳癌関連遺伝子の病的バリエーションを男性乳癌患者 53 例
27 中 13 例 (24.5%)、男性対照者 12,490 例中 129 例 (1.0%) 同定している ($P=1.64 \times 10^{-14}$,
28 OR:31.1)。女性乳癌患者より男性乳癌患者は女性乳癌患者よりも病的バリエーション保有率が有意に高く
29 ($P=7.93 \times 10^{-6}$, OR:5.3)、*BRCA2* の病的バリエーションの保有率は男性乳癌と有意に関連していた
30 (男性乳癌 18.9%，対照群では 0.2%， $P=1.73 \times 10^{-16}$, OR:111.2)⁴⁾。(表 2)

31

32 ③家族歴

33 家族性乳癌の定義として、以下(野水分類)を拡く使用してきた。

34 A. 第 1 度近親者に発端者を含め、3 人以上の乳癌 (卵巣癌・前立腺癌) 患者がいる場合

35 B. 第 1 度近親者に発端者を含め、2 人以上の乳癌 (卵巣癌・前立腺癌) 患者がおり、いずれかの乳癌
36 が次のいずれかを満たす場合

37 1)40 歳未満の若年者乳癌 2)同時性あるいは異時性両側乳癌 3)同時性あるいは異時性他臓器重複癌

38 (1991 年提唱後、HBOC の概念が確立し卵巣癌と前立腺癌を関連癌として同等に扱うこととしている)¹¹⁾

1 Myriad Table では、50 歳未満発症の乳癌家族歴が一人いる場合、*BRCA1/2* 病的バリエーション保有率は、患者本人の乳癌発症が 50 歳未満で 10.4%、50 歳以上で 3.8%、乳癌家族歴が二人以上いる場合は、
2 50 歳未満で 21.2%、50 歳以上で 8.0%と家族歴の人数に比例して保有率が高い。¹⁰⁾また、HBOC コン
3 ソシアムの日本人データにおいて、50 歳未満発症の乳癌家族歴が一人いる場合、*BRCA1/2* 病的バ
4 リエーション保有率は、患者本人の乳癌発症が 50 歳未満で 32.4%、50 歳以上で 15.5%、卵巣癌家族歴が
5 いる場合は、50 歳未満で 44.3%、50 歳以上で 25.0%と高い確率を示した。

6
7 *BRCA1/2* 病的バリエーション保持する乳癌患者の場合、第 2 度近親者までに、膵臓癌の家族歴を有する
8 割合は、病的バリエーションを有しない乳癌患者より有意に高かった。(5.9 vs 3.3% OR,1.8 ; 95%CI, 1.1-
9 2.9)¹²⁾

10

11 ④治療適応

12 ④-1 手術不能・転移再発薬物療法

13 OlympiAD 試験は、アンストラサイクリン系 およびタキサン系の治療歴を有し、生殖細胞系列に
14 *BRCA1/2* 変異を有する 302 例の HER2 陰性転移性乳癌を対象とし、オラパリブ群と標準療法群を比
15 較した国際共同第Ⅲ相試験である。¹³⁾治療推奨については CQ9 を参照

16 この結果をもって、アントラサイクリン系 抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む治療
17 歴を有する、*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対して、PARP 阻害剤
18 の 1 つであるオラパリブの使用が保険収載された。

19

20 ④-2 再発高リスク乳癌術後薬物療法

21 Olympi A 試験は、生殖細胞系列に *BRCA1/2* 変異を有し、かつ HER2 陰性の再発高リスク早期乳癌
22 患者 1836 例を対象に、オラパリブ群とプラセボ群を比較した国際共同第Ⅲ相試験である。¹⁴⁾→治療推
23 奨については CQ8 を参照

24 この結果を持って、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物
25 療法としてオラパリブが保険収載された。臨床試験に組み込まれた再発高リスクの定義や背景などを
26 熟知した上で、適応患者の選択を行うことが望ましい。OlympiA の適応基準は表 3 に示す。

27

28 ⑤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 29 ト保持が疑われる

30 ⑤-1 腫瘍組織プロファイリング検査

31 2019 年 6 月より、癌遺伝子パネル検査 (腫瘍組織プロファイリング検査) が保険診療のもとで癌ゲ
32 ノム医療が受けられるようになった。標準治療がないまたは局所進行または転移が認められ標準治療
33 が終了となった固形癌患者に対して行われ、治療につながる可能性は全体の 1 割と言われている。¹⁵⁾

34 *BRCA1* および *BRCA2* は、開示すべき二次的所見に含まれており、癌腫瘍組織プロファイリング検
35 査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。¹⁶⁾

36

37 ⑤-2 生殖細胞系列多遺伝子パネル検査 (Multi-Gene Panel Testing : MGPT)

38 HBOC を示唆されたクライアント 3251 人に対して生殖細胞系列多遺伝子パネル検査を行ったとこ

ろ、全体で 9.1%(295 人) に病的バリエーションが見つかり、*BRCA2*:2.2% (71 人)、*BRCA1*:1.9%(64 人)、*CHEK2*:1.4%(40 人)、に次いで多かったのは、リンチ症候群に関与する遺伝子 (*MSH6*, *MSH2*, *MLH1*, または *PMS2*) 0.9%(29 人)であった。単一遺伝子疾患が疑われる家系でも、医学的介入が必要な他の遺伝子の病的バリエーションが見つかることは明らかであり、今後の遺伝子パネル検査の臨床適応について議論が必要である。¹⁷⁾

6

7 表 1 高浸透性乳癌関連遺伝子 *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, and *TP53*.

8 における検査基準 NCCN ガイドライン 2023 Ver.3

特定の特徴を有する乳癌の既往歴がある <ul style="list-style-type: none"> • ≤50歳未満 • 年齢を問わず <ul style="list-style-type: none"> * 治療の適応 <ul style="list-style-type: none"> ●再発乳癌におけるPARP阻害剤の全身的な治療方針の決定に役立てるため ●HER2陰性再発高リスク乳癌のオラパリブ術後治療決定に役立てるため * 病理学/組織学 <ul style="list-style-type: none"> ●トリプルネガティブ乳癌 ●複数の原発性乳がん ●小葉癌の既往とび慢性胃がんの既往歴か家族歴がある * 男性乳癌 * アッシュケナージ系ユダヤ人家系 	<ul style="list-style-type: none"> • 年齢問わず * 家族歴 <ul style="list-style-type: none"> - 1人以上の近親者 50歳以下で乳がん 男性乳がん 卵巣がん 睪がん 転移を伴う前立腺がんもしくはハイリスク又は超ハイリスク - 3人以上本人を含む近親者に乳がんの既往 - 2人以上の近親者に乳がんと前立腺がんの既往
癌の家族歴のみがある <p>* 罹患者（上記の検査基準を満たさない）または非罹患者で、一親等または二親等の血縁者が上記の基準を満たす場合。（全身療法を決定するための基準のみを満たす非罹患者を除く）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●罹患した親族が睪がんまたは前立腺がんである場合、追加の家族歴に基づく指示がない限り、一親等の血縁者にのみ検査を提供すべきである。 <p>* 罹患者または非罹患者であっても、上記の基準を満たさないが、事前の確率モデル（例えば、Tyrer-Cuzick、BRCAPro、CanRisk）に基づき、<i>BRCA1/2</i>の病理性変異の確率が5%を超える</p>	

9

10

11 表 2 *BRCA1/2* を含む乳癌ハイリスク 11 遺伝子パネル検査の病的バリエーション保持群とバリエーションなし群の臨床所見の比較 Supplementary Table 4:改編

12

	バリエーション保有者 404人	バリエーションなし 6647人	P value	OR (95% CI)
乳癌発症年齢の平均	51.4 ± 12.8 (393)	56.1 ± 11.9 (6,240)	<0.01	
卵巣がんの既往	7 (1.7%)	40 (0.6%)	0.017	2.9 (1.1-6.6)
両側乳癌	20 (7.1%)	104 (2.4%)	<0.01	3.1 (1.8-5.1)
エストロゲン受容体陽性	178 (66.9%)	3,360 (73.3%)	0.028	0.7 (0.6-1.0)
トリプルネガティブ乳癌	36 (22.0%)	297 10.1%	<0.01	2.5 (1.6-3.7)
乳がん家族歴	94 23.3%	740 11.1%	<0.01	2.4 (1.9-3.1)
卵巣がん	19 4.7%	64 1.0%	<0.03	5.1 (2.8-8.7)

13

14

15

1 表 3 OlympiA における再発高リスク乳癌患者の定義

CPS-EGスコア－疾患スコア評価システム
臨床病期 [CS]、ERの発現状態 [E]、核グレード [G] 及び治療後の病理学的病期 [PS]

術前 化学療法歴	ホルモン陽性 HER2陰性	トリプルネガティブ
あり	non-pCR and CPS-EGスコア3以上	non-pCR 全て
なし	病理学的に確認されたリンパ節 \geq 4個	\geq pN1 or \geq pT2

2 Tutt ANJ, et al., N Engl J Med., 384, 2394-2405, (2021)

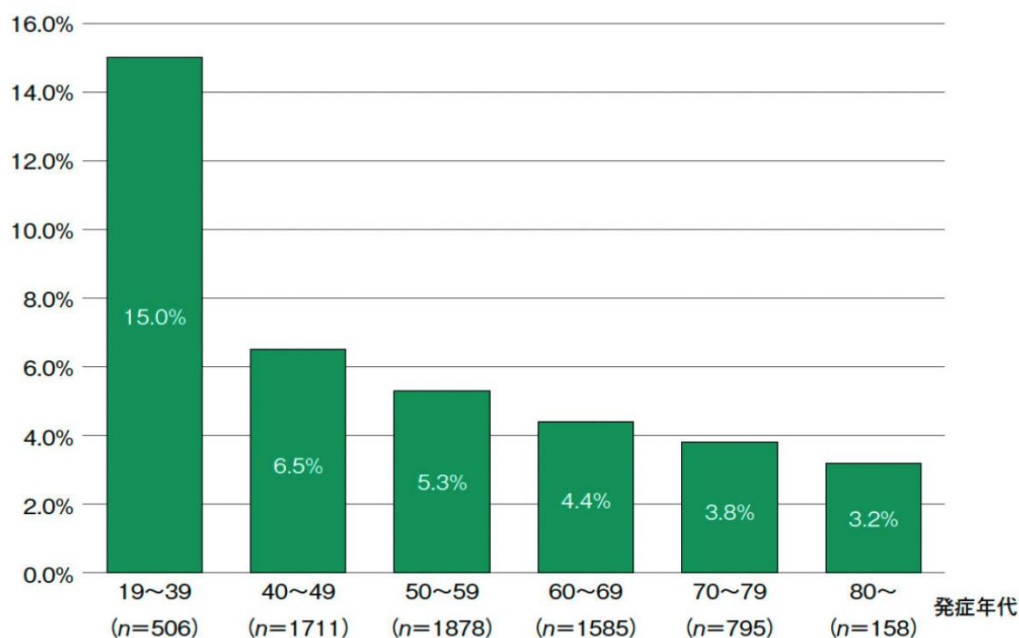


図 1 乳癌発症年代別病的バリエーション保持率

(文献 3 : Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018 ; (91) : 4083. より引用改変)

3
4
5
6
7
8
9

【キーワード】

・ BRCA ・ breast cancer ・ genetic test ・ cost ・ patient preference ・ patient satisfaction

【参考文献】

- 10 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment : Breast, Ovarian and
11 Pancreatic. Version 2. 2024
12 2) 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」2022 年 3 月改定

- 1 3) Jeffrey N. Weitzel, John Kidd, Ryan Bernhisel, et. Al. Multigene assessment of genetic risk for women two or more
2 breast cancers: Breast Cancer Reserch and Treatment;Apr. 2021 Vol.188.759-768
- 3 4) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051
4 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun. 2018 ; 9 (1) : 4083. [PMID : 30287823]
- 5 5) Isabelle Bedrosian, Mark R. Somerfield, Maria Isabel Achatz, et. al. Germline Testing in Patients With Breast
6 Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline: Jounal of Clinical Oncology .2024: 42(5): 584-604
- 7 6) Siddhartha Yadav, Chunling Hu, Steven N.Hart, et. al. Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a
8 Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer: Jounal of Oncology : Mar. 2020; 38:1409-14187) Arai M,
9 Yokoyama S, Watanabe C, et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian
10 cancer : first report after establishment of HBOC registration system in Japan. J Hum Genet. 2018 ; 63 (4) : 541–2.
11 [PMID : 29386572]
- 12 8) Maiko Okano, Naoto Katagata,Tadashi Nomizu et al. The relationship between *BRCA*-associated breast cancer and
13 age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. Journal of Human Genetics (2021) 66:307–314
- 14 9) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1*
15 and *BRCA2* mutation carriers. JAMA 2017;317:2402-2416. Available
16 at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>.
- 17 10) Myriad Genetics Laboratories,Inc. Mutation Prevalence Tables
- 18 11) 野水 整, 松 寄 正實, 片 方 直 人ら, 家族性乳癌における *BRCA* 遺伝子診断と臨床病理学的検討; 日臨外会誌 75
19 7), 1765-1771, 2014 Last Update2010
- 20 12) Yukihide Momozawa, PhD; Rumi Sasai, MA; Yoshiaki Usui et al. Expansion of Cancer Risk Profile for *BRCA1* and
21 *BRCA2* Pathogenic Variants. JAMA Oncology 2022;8(6):871-878.
- 22 13) Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D.,Elzbieta Senkus, M.D.et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer
23 in Patients with a Germline *BRCAMutation*. N Engl J Med 2017; 377:523-533
- 24 14) Andrew N.J. Tutt, M.B., Ch.B., Ph.D.,Judy E. Garber, M.D., M.P.H. et al. Adjuvant Olaparib for Patients with
25 *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med 2021; 384:2394-2405
- 26 15) Kuniko S, Hitoshi I, Takashi K, et.al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a
27 clinical setting: A hospital-based study. Cancer Science. 2019 Feb; 110;(1): 1480-1490 .
- 28 16) A) 「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に関する研究」2020 年 3 月 AMED ゲノム創薬基盤
29 研究事業「ゲノム情報研究の実応用促進する研究」A-②: ゲノム情報患者還元課題
30 B)癌ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その1 その2
- 31 17) Lerner-Ellis J, Mighton C, Lazaro C et al. Multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer in the
32 province of Ontario. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Mar;147(3):871-879.

33

1 乳癌 BQ2

2 *BRCA* 病的バリエント保持者の乳癌根治手術・リスク低減手術に 3 Nipple-sparing mastectomy(NSM)は推奨されるか？

4 ◎ステートメント

6 *BRCA* 病的バリエント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
7 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
8 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
9 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。

10 ◎背景

12 *BRCA* 病的バリエント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
13 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
14 房切除術を行う *BRCA* 病的バリエントを保持する女性は、手術時の年齢が一般的に若いため、NAC の
15 温存が非常に重要であると考えられる。実際にリスク低減乳房切除では皮膚温存乳房切除術 (skin-
16 sparing mastectomy: SSM) よりも NSM の希望は多い¹⁾。そこで *BRCA* 病的バリエント保持者に対する
17 リスク低減手術における NSM について検討する。

18 ◎解説

19 ①NSM の切除術式としての妥当性

21 乳癌患者に対する治療的 NSM について、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
22 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
23 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
24 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
25 て結論はでないとする総説がある¹⁶⁾。Ogiya らは日本の一次再建の後ろ向き検討で、浸潤癌 2607 例に
26 おける局所再発関連因子を調べた多変量解析において、リンパ管侵襲陽性、断端陽性、放射線療法未
27 施行とともに、SSM または NSM を受けていたことが局所再発関連因子と述べた¹⁷⁾。ただし、これら
28 の検討は *BRCA* 病的バリエント保持者に限ったものではなく、保持者・非保持者いずれも対象とした
29 ものである。

30 一方、予防的 NSM について、Muller らは 19 報告 3716 例、経過観察 38.4 ヶ月での分析を行った。
31 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
32 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
33 た²⁾。

34 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、
35 *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、

1 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
2 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
3 され、予防的 NSM は乳癌発生 of 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
4 効果が高いと述べた³⁾。

5 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
6 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
7 に対し、陰性群では 2 検体 (3.8%) に認め、平均経過観察 51 ヶ月で両群でも新たな癌は発生せず、
8 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
9 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⁾。

10 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
11 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⁾。Boyd らは 871 側の予防的
12 NSM のうち、4.4%で原発乳管癌の偶発的診断を受け、0.16%は 6.5 年後に乳癌が発見されたと報告し
13 た⁷⁾。

14 Andersson らは予防的乳房切除術を受けた女性 45 名を対象に乳房皮弁の厚さと残存乳腺組織の関係
15 を画像評価し、5mm 以下で 6.9%、5mm を超えると 37.5%で乳腺組織を検出し、7mm を超えると有
16 意に増加することを示した¹⁸⁾。

17

18 ②切開線の選択・下垂乳房への対応

19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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⁾。

25

26 ③NSM による合併症

27 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%、
28 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
29 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
30 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
31 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⁾。

32 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
33 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⁾。

34 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
35 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
36 た¹²⁾。

37

1 ④患者の QOL

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

4 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
5 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-
6 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
7 デイイメージと NAC 満足度は NSM 群と SSM 群で同等であると報告した⁸⁾。

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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 スコアが有意に低いと述べた¹²⁾。

14

15 ⑤費用

16 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
17 りも高い点数が設定されている。

18

19 【キーワード】

20 BRCA・breast neoplasms・nipple-sparing mastectomy・complication・cost・patient preference・
21 patient satisfaction

22

23 【参考文献】

- 24 1) Nagura N, Hayashi N, Takei J, et al. Breast reconstruction after risk-reducing mastectomy in BRCA mutation
25 carriers. *Breast Cancer*. 2020; 27:70-76
- 26 2) Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C, et al. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review
27 of the literature on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2018; 63: e6-e13.
- 28 3) Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population
29 with BRCA Mutations A Multi-institutional Study. *JAMA Surg*. 2018; 153: 123-129
- 30 4) Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, et al. Total Skin-Sparing Mastectomy in BRCA Mutation Carriers. *Ann Surg Oncol*.
31 2014; 21:37-41
- 32 5) Biglia N, D'Alonzo M, Sgro LG, et al. Breast cancer treatment in mutation carriers: surgical treatment. *Minerva*
33 *Ginecol*. 2016; 68: 548-56
- 34 6) Valero MG, Muhsen S, Moo TA, et al. Increase in Utilization of Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer:
35 Indications, Complications, and Oncologic Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2020, 27: 344-351
- 36 7) Boyd CJ, Ramesh S, Bekisz JM, et al. Low Cancer Occurrence Rate Following Prophylactic Nipple-Sparing
37 Mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. Online ahead of print.
- 38 8) van Verschuer VM, Mureau MA, Gopie JP, et al. Patient Satisfaction and Nipple-Areola Sensitivity After Bilateral
39 Prophylactic Mastectomy and Immediate Implant Breast Reconstruction in a High Breast Cancer Risk Population:
40 Nipple-Sparing Mastectomy Versus Skin-Sparing Mastectomy. *Ann Plast Surg*. 2016; 77: 145-52.

- 1 9) Casella D, Di Taranto G, Marcasciano M, et al. Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate
2 reconstruction with TiLoop[®] Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: A prospective study of long-term and
3 patient reported outcomes using the BREAST-Q. *Breast*. 2018; 39: 8-13.
- 4 10) Frey JD, Salibian AA, Karp NS, Choi M. Comparing Therapeutic versus Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy:
5 Does Indication Inform Oncologic and Reconstructive Outcomes? *Plast Reconstr Surg*. 2018; 142: 306-315.
- 6 11) Gunnarsson GL, Bille C, Reitsma LC, et al. Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant
7 Reconstruction of the Large and Ptotic Breast: Is Preshaping of the Challenging Breast a Key to Success? *Plast*
8 *Reconstr Surg*. 2017;140:449-454.
- 9 12) van Verschuer VMT, Mureau MAM, Heemskerk-Gerritsen BAM, et al. Long-term outcomes of bilateral direct-to-
10 implant breast reconstruction in women at high breast cancer risk. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018; 52: 245-252.
- 11 13) Salibian AA, Bekisz JM, Frey JD, et al. Prophylactic nipple-sparing mastectomy in young previvors: Examining
12 decision-making, reconstructive outcomes, and patient satisfaction in BRCA+ patients under 30. *Breast J* 2020. 26:
13 971-975
- 14 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は乳頭・乳
15 輪の温存は勧められるか? <http://jbcsg.jp/guideline/2018/index/gekaryoho/cq-3/#b/>
- 16 15) Smith BL, Tang R, Rai U, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy in Women with Breast Cancer. *J*
17 *Am Coll Surg*. 2017; 225: 361-365.
- 18 16) Mota BS, Riera R, Ricci MD, et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer.
19 *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD008932.
- 20 17) Ogiya A, Nagura N, Shimo A, et al. Long term outcomes of breast cancer patients with local recurrence after
21 mastectomy undergoing immediate breast reconstruction: A retrospective multi-institutional study of 4153 cases.
22 *Ann Surg Oncol*. 2023;30(11):6532-6540
- 23 18) Andersson MN, Sund M, Svensson J, et al. Prophylactic mastectomy - Correlation between skin flap thickness and
24 residual glandular tissue evaluated postoperatively by imaging. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 75: 1813-1819.
- 25

1 乳癌 BQ3

2 **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** 3 **建術は推奨されるか？**

5 ◎ステートメント

6 **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**
7 **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、**
8 **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**
9 **ましい。**

11 ◎背景

12 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
13 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
14 年から保険適応となった。米国においては 2015 年から 2019 年の間に、HBOC に限らず片側乳癌と診
15 断された 55,060 名のうち、4.8%がリスク低減乳房切除術を受け、その率は 2016 年の 3.4%から 2019
16 年に 6.8%と増加し、若年層では特に増加した。リスク低減乳房切除術の再建率も上昇している¹⁵⁾。本
17 邦においても保険適応に伴い増加が想定される BRCA 変異保持者に対する乳癌根治手術・リスク低減
18 手術と併用した乳房再建術の実施について検討する。

20 ◎解説

21 ①乳房再建の適応・時期

22 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
23 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
24 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
25 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⁾。

26 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
27 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⁾。

29 ②乳房再建の方法

30 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-
31 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
32 については BQ2 にゆずる。

33 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
34 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
35 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

1 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
2 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、
3 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
4 数の場合、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
5 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
6 で再建されている⁶⁾。米国の状況でも両側再建の 80% は人工物で行われている¹⁵⁾。

7 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
8 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
9 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
10 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、
11 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
12 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
13 と吻合血管の検討が必要である。

14 脂肪注入は皮弁と人工物の補助的な役割を持ち、今のところ(2024 年 3 月時点)保険適用外である。
15 乳癌の残存がないことが適応条件となるため、原則として一次再建には用いず、すでに再建された乳
16 房の小修正などに用いられる。全乳房再建については自家組織もしくは人工物再建と組み合わせた段
17 階的な治療を要し¹⁶⁾、単独で用いるのは小さな乳房で他の方法が適さない、もしくは望まない場合に
18 限られる¹⁷⁾。

19 20 ③乳房再建の合併症

21 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
22 での登録制で管理されている。2022 年の合併症全体は一次二期再建で 11.8% となり、うち抜去に至っ
23 たのが 3.9%、一次二期再建の一期目が 10.4%(抜去 3.5%)、二期目が 2.7% (抜去 0.6%) と報告され
24 ている¹⁰⁾。

25 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
26 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
27 (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⁾。

28 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
29 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、
30 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
31 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⁾。

32 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
33 NSM では 0.1%と報告した¹²⁾。

34 35 ④患者の QOL

36 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
37 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 必要であると述べている¹⁾。

6

7 ⑤費用

8 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
9 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。
10 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
11 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
12 施する必要がある。

13

14 【キーワード】

15 BRCA ・ breast neoplasms ・ risk reducing mastectomy ・ immediate reconstruction ・ implant ・
16 complication ・ cost ・ patient preference ・ patient satisfaction

17

18 【参考文献】

- 19 1) Salibian AA, Frey JD, Choi M, Karp NS. BRCA Mutations in the Young, High-Risk Female Population: Genetic
20 Testing, Management of Prophylactic Therapies, and Implications for Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg*. 2018;
21 141: 1341-1350.
- 22 2) Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy(CPM) Consensus Statement from the
23 American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Annals of Surgical Oncology*. 2016; 23:
24 3100-3105
- 25 3) Baildam AD. Current knowledge of risk reducing mastectomy: Indications, techniques, results, benefits, harms.
26 *Breast*. 2019; 46: 48-51.
- 27 4) Moberg IO, Schou Bredal I, Schneider MR, et al. Complications, risk factors, and patients-reported outcomes after
28 skin-sparing mastectomy followed by breast reconstruction in women with BRCA mutations. *J Plast Surg Hand Surg*.
29 2018; 52: 234-239.
- 30 5) Victorien M T van Verschuer, Marc A M Mureau, Jessica P Gopie, et al. Patient Satisfaction and Nipple-Areola
31 Sensitivity After Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Implant Breast Reconstruction in a High Breast
32 Cancer Risk Population: Nipple-Sparing Mastectomy Versus Skin-Sparing Mastectomy. *Ann Plast Surg*. 2016; 77:
33 145-52.
- 34 6) Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C, et al. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review
35 of the literature on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2018; 63: e6-e13.
- 36 7) Victorien M T van Verschuer, Marc A M Mureau, Bernadette A M Heemskerk-Gerritsen, et al. Long-term
37 outcomes of bilateral direct-to-implant breast reconstruction in women at high breast cancer risk. *J Plast Surg Hand*
38 *Surg*. 2018; 52: 245-252.
- 39 8) Gunnarsson GL, Bille C, Reitsma LC, et al. Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant
40 Reconstruction of the Large and Ptotic Breast: Is Preshaping of the Challenging Breast a Key to Success? *Plast*

- 1 Reconstr Surg. 2017; 140: 449-454.
- 2 9) Casella D, Di Taranto G, Marcasciano M, et al. Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate
3 reconstruction with TiLoop® Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: A prospective study of long-term and
4 patient reported outcomes using the BREAST-Q. Breast. 2018; 39: 8-13.
- 5 10) 日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会. 2022年度 乳房再建用エキスパンダー/インフプラント年次
6 報告と合併症について. <http://jopbs.umin.jp/medical/guideline/docs/gappeisho2022.pdf> (accessed 2023. 7. 2)
- 7 11) Man LX, Selber JC, Serletti JM. Abdominal wall following free TRAM or DIEP flap reconstruction: a meta-analysis
8 and critical review. Plast Reconstr Surg. 2009;124:752-64.
- 9 12) Frey JD, Salibian AA, Karp NS, Choi M. Comparing Therapeutic versus Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy:
10 Does Indication Inform Oncologic and Reconstructive Outcomes? Plast Reconstr Surg. 2018; 142: 306-315.
- 11 13) Yoshimura A, Okumura S, Sawaki M, et al. Feasibility study of contralateral risk-reducing mastectomy with breast
12 reconstruction for breast cancer patients with BRCA mutations in Japan. Breast Cancer. 2018; 25: 539-546
- 13 14) Kazzazi F, Haggie R, Forouhi P, et al. A comparison of patient satisfaction (using the BREAST-Q questionnaire)
14 with bilateral breast reconstruction following risk-reducing or therapeutic mastectomy. J Plast Reconstr Aesthet
15 Surg. 2018; 71: 1324-1331.
- 16 15) Shaheen MS, Momeni A. Nationwide Trends in Contralateral Prophylactic Mastectomies: An Analysis of 55,060
17 Unilateral Breast Cancer Patients. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2022;10: e4344.
- 18 16) 日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会 脂肪移植 WG. 乳房への脂肪移植術の治療手順.
19 http://jopbs.umin.jp/medical/procedure/docs/fat_grafting_procedure.pdf (accessed 2023. 7. 2)
- 20 17) Skillman J, McManus P, Bhaskar P, et al. UK Guidelines for Lipomodelling of the Breast on behalf of Plastic,
21 Reconstructive and Aesthetic Surgery and Association of Breast Surgery Expert Advisory Group. J Plast Reconstr
22 Aesthet Surg. 2022; 75: 511-518.

23

1 乳癌 BQ4

2 *BRCA* 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、乳房手術後放射 3 線療法は推奨されるか？

5 ◎ステートメント

6 乳房部分切除術が選択された場合には、術後放射線療法を行うことを推奨する。

7 乳房全切除術後に再発リスクの高い患者では、*BRCA* 病的バリエントを保持していない乳癌患者と同
8 様の臨床的適応に従って行うことを推奨する。

10 ◎背景

11 *BRCA* 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。したがって、
12 *BRCA* 病的バリエント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
13 線誘発性二次がんが懸念されてきた。そこで、*BRCA* 病的バリエントを有する患者に対する乳房手術
14 後放射線療法の安全性を検討する。

16 ◎解説

17 *BRCA* 病的バリエントを保持する乳癌患者では、乳房部分切除術を行った場合の同側乳房内再発率
18 が高く、術式決定には術前に慎重な検討が必要である (→CQ3)。乳房部分切除術が選択された場合に
19 は、標準治療である術後放射線療法が安全に行えるかどうかの問題となる。また、乳房全切除術後
20 であっても腋窩リンパ節転移陽性などの再発高リスク患者への乳房全切除術後放射線療法
21 (postmastectomy radiation therapy : PMRT) が安全に行えるかどうかは重要である。*BRCA* 病的バ
22 リエント保持者において、放射線療法の益が散発性乳癌患者と異なるかどうかを直接検討した報告は
23 ない。散発性乳癌と同等の益があると仮定し、放射線療法の害について、*BRCA* 病的バリエント保持
24 患者と散発性乳癌患者との比較を行った。対側乳癌については、*BRCA* 病的バリエント保持患者に対
25 して照射を行った患者と行わなかった患者の比較を行った。*BRCA* 病的バリエントを有する患者に対
26 する放射線療法に関する報告は限られ、放射線療法の有効性と安全性に関するランダム化比較試験は
27 なく、後ろ向きコホート研究と症例対照研究で検討した。

29 ① 急性有害事象

30 Grade 2 以上の皮膚炎、乳房痛、疲労、肺臓炎を評価した。皮膚炎については 3 編の後ろ向きコホー
31 ト研究^{1) 2) 3)}と 2 編の症例対照研究^{4) 5)}において、いずれの報告でも散発性乳癌との有意差は認めな
32 かった。乳房痛については 2 編の後ろ向きコホート^{2) 3)}と 2 編の症例対照研究^{4) 5)}で検討した。1 編
33 の症例対照研究において³⁾病的バリエント保持者で増加したが、他の 3 編では散発性乳癌との有意差
34 は認めなかった。疲労については 1 編の症例対照研究⁴⁾で報告があり、Moderate から Severe の頻度
35 は病的バリエント保持者で散発性乳癌患者に比し、8.2%多く認められたが統計学的な有意差はなかつ

1 た (95%CI -10.5-26.9)。放射線肺臓炎については 1 編の症例対照研究⁵⁾で報告され、RTOG/
2 EORTC Grade 1 以上の肺臓炎が散発群で 0.94% (2/213) に対して病的バリエント保持群で 2.82%
3 (2/71) であったが、一般的な放射線肺臓炎の頻度を上回るものではない。

4 5 ②晩期有害事象

6 皮膚障害・皮下組織障害・肺障害・肋骨骨折・心障害について評価した。皮膚障害は 1 編の後ろ向
7 きコホート研究³⁾で有意差なく、1 編の症例対照研究では⁵⁾、RTOG/EORTC スコア Grade 2 以上の
8 頻度が病的バリエント保持群で 1.82%、散発群で 3.76%であった。皮下組織・肺障害・肋骨骨折は 2
9 編の症例対照研究^{4) 5)}で検討した。皮下組織障害については、1 編は皮弁壊死、1 編は RTOG/
10 EORTC Grade 2 以上についての評価で評価法は異なるが、いずれにおいても有意差は認めなかった。
11 肺障害は、1 編は肺線維化、1 編は RTOG/EORTC スコアで Grade 2 以上についての評価である。2
12 編ともに散発性乳癌群での発症がなく、病的バリエント保持群での発症率は 1.82% (1/55) と
13 1.40% (1/70) で低頻度であった。肋骨骨折も有意差を認めていない。心障害については 1 編の症例
14 対照研究⁴⁾で評価され、両群ともに発症は報告されていない。以上のように、放射線療法による有害
15 事象は、急性期・晩期ともに病的バリエント保持者であっても、散発性乳癌患者を上回ることはない。

16 17 ③放射線療法による対側乳癌発症

18 病的バリエント保持者において照射群と非照射群で差があるかを検討した。Kathleen Cuningham
19 Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab) の後ろ向きコホート研究
20 ⁶⁾では、643 例中 148 例 (23.0%) で対側乳癌を認めたが、放射線療法による対側乳癌増加は認めてい
21 ない (p=0.44)。オランダからの 418 例の解析⁷⁾でも放射線療法による対側乳癌の増加は認めず、発
22 症時 40 歳未満の症例に限定しても有意な増加は認めなかった。一方、国際的なコホート研究である
23 WE CARE study の報告⁷⁾においては放射線療法による対側乳癌増加を認めたが、有意差はなかった
24 [リスク比 (RR) 1.4, 95%CI 0.6-3.3, p=0.7]。

25 26 ④対側乳癌以外の二次がん

27 イスラエルからの報告がある⁸⁾。放射線療法を受けた病的バリエント保持者で 5 年以上経過観察さ
28 れた 266 例が対象で、経過観察期間の中央値は 10 年 (5~27 年) であるが、1 例 (0.38%) に甲状腺
29 乳頭癌を認めたのみであった。

30
31 このように、BRCA 病的バリエント保持者であっても放射線療法による害は散発性乳癌患者を上回
32 るものではない。また、BRCA 病的バリエント保持者においては対側乳癌の発症率が高いものの、対
33 側乳癌も含めた二次がんは、照射を行っていない BRCA 病的バリエント保持者と比較して有意には増
34 加しない。米国臨床腫瘍学会、米国放射線腫瘍学会、米国腫瘍外科学会の遺伝性乳癌に関するガイド
35 ラインにおいても、乳房部分切除術後または PMRT が考慮される BRCA 病的バリエント保持者に対し
36 て、放射線療法は差し控えるべきではないと述べられている¹⁰⁾。

37
38 以上より、BRCA 病的バリエント保持者においても散発性乳癌患者と同様に、乳房部分切除術後で

1 あれば放射線療法を行い、乳房全切除術後でも、散発性乳癌と同様の臨床的適応に従って行うことが
2 勧められる。

3

4 【キーワード】

5 BRCA, breast neoplasm, breast-conserving therapy, PMRT

6

7 【参考文献】

- 8 1) Park H, Choi DH, Noh JM, Huh SJ, Park W, Nam SJ, et al. Acute skin toxicity in Korean breast cancer patients
9 carrying BRCA mutations. *Int J Radiat Biol.* 2014 ; 90 (1) : 90-4. [PMID : 23957571]
- 10 2) Huszno J, Budryk M, Kołosza Z, Nowara E. The influence of BRCA1/BRCA2 mutations on toxicity related to
11 chemotherapy and radiotherapy in early breast cancer patients. *Oncology.* 2013 ; 85 (5) : 278-82. [PMID :
12 24217135]
- 13 3) Chapman BV, Liu D, Shen Y, Olamigoke OO, Lakomy DS, Barrera AMG, et al. Breast Radiation Therapy-Related
14 Treatment Outcomes in Patients With or Without Germline Mutations on Multigene Panel Testing. *Int J Radiat
15 Oncol Biol Phys.* 2021. [PMID: 34582940]
- 16 4) Shanley S, McReynolds K, Ardern-Jones A, Ahern R, Fernando I, Yarnold J, et al. Late toxicity is not increased in
17 BRCA1/BRCA2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. *Clin Cancer Res.* 2006 ;
18 12 (23) : 7025-32. [PMID : 17145824]
- 19 5) Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, Eisen A, Dawson L, et al. Effect of radiotherapy after breast-
20 conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol.* 2000 ; 18
21 (19) : 3360-9. [PMID : 11013276]
- 22 6) Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2
23 mutation carriers with operable breast cancer : comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer
24 Res Treat.* 2010 ; 121 (2) : 389-98. [PMID : 20411323]
- 25 7) Drooger J, Akdeniz D, Pignol JP, Koppert LB, McCool D, Seynaeve CM, et al. Adjuvant radiotherapy for primary
26 breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and risk of contralateral breast cancer with special attention to
27 patients irradiated at younger age. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 ; 154 (1) : 171-80. [PMID : 26467044]
- 28 8) Bernstein JL, Thomas DC, Shore RE, Robson M, Boice JD Jr, Stovall M, et al ; WECARE Study Collaborative Group.
29 Contralateral breast cancer after radiotherapy among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : a WECARE study
30 report. *Eur J Cancer.* 2013 ; 49 (14) : 2979-85. [PMID : 23706288]
- 31 9) Schlosser S, Rabinovitch R, Shatz Z, Galper S, Shahadi-Dromi I, Finkel S, et al. Radiation-associated secondary
32 malignancies in BRCA mutation carriers treated for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 ; 107 (2) :
33 353-9. [PMID : 32084523]
- 34 10) Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of hereditary breast
35 cancer : American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical
36 Oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (18) : 2080-106. [PMID : 32243226]

37

1 乳癌 CQ1

2 *BRCA* 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、対側リスク低減 3 乳房切除術（CRRM）は推奨されるか？

推 奨

BRCA 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、CRRM 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の推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：100%（12/12 名）

5 << 推奨の解説 >>

前版の 2021 年版ガイドライン¹⁾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 CRRM が対側乳房の乳癌発症リスクを低減させることは確実であることを示した。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、不確実性が依然として残る。CRRM を提案する際に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、本人だけでは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を含む体制が十分に整っている施設で行うべきである。

6 1) 本 CQ の背景

7 *BRCA* 病的バリエントを保持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
8 までに *BRCA1* では 40%、*BRCA2* では 26%と報告されている²⁾。これらの対象者の対側乳房に対する
9 医学的介入の選択肢は、サーベイランスと CRRM である。卵巣癌は早期発見が難しく、適切なサーベイ
10 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
11 方、乳癌についてはサーベイランスが確立されているため、CRRM の実施について当事者にどのように
12 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。現在、日本では保険診療として一定
13 の施設基準を満たす医療機関において CRRM が実施可能となってから約 4 年が経過している。

16 2) アウトカムの設定

17 本 CQ では CRRM 実施と非実施の 2 群間で、「乳癌発症リスクの低減効果」「全生存率」「合併症」
18 「費用対効果」「患者の意向」「患者の満足度」の 6 項目をアウトカムとして設定して評価した。

20 3) 採択された論文

21 本 CQ に対する文献検索の結果、前版から新たに PubMed 380 編、Cochrane 68 編、医中誌 107 編が抽
22 出され、これにハンドサーチ 0 編を加えた計 555 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が

1 独立して計 2 回の文献スクリーニングを行い、抽出された 15 編がシステマティックレビューの対象と
2 なった。

3

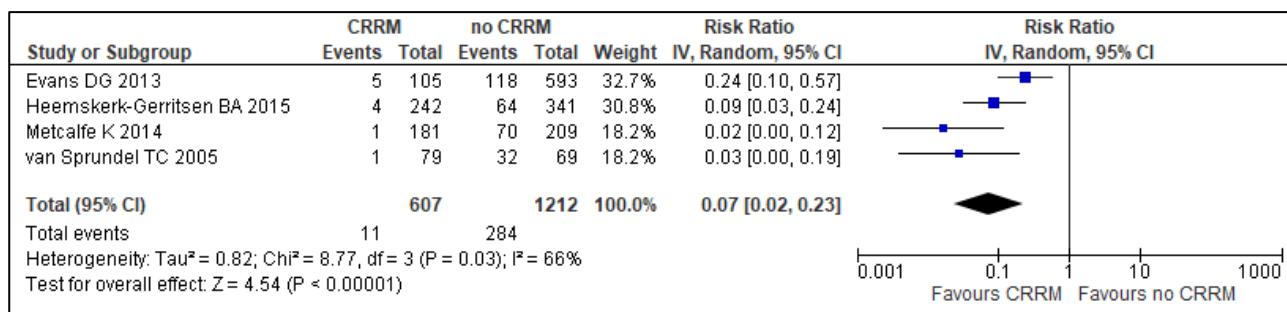
4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

5 (1) 乳癌発症リスクの低減効果

6 エビデンスの確実性：A(強)

7 前回ガイドラインでの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,
8 $p < 0.00001$)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
9 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
10 の可能性も否定できない結果となった。Jia らが施行した 4 研究でのメタアナリシスの結果も同様に
11 CRRM により対側乳癌発症リスク低減効果が認められている (RR 0.07; 95% CI 0.02-0.13)が、 $I^2=3\%$
12 であり、統計学的な異質性は低い結果である³⁾。いずれのメタアナリシスも RRSO の調整を行わずに解
13 析を行っており、交絡因子として RRSO の対側乳癌発症リスクの影響は除外できていないが、メタアナ
14 リシスで有意に対側乳癌発症リスクの減少を示していることから、エビデンスの確実性は強とした。

15



16

17 図 1 *BRCA* 病的バリエント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
18 に関するメタアナリシス

19

20 (2) 全生存率

21 エビデンスの確実性：B(中)

22 CRRM による OS の改善効果を報告した論文は今回新たな報告を加え、4 編^{3-5,7)}、効果なしとしたも
23 のが 3 編^{6,9,10)}であった。また、新規の報告として 4 つの研究でのシステマティックレビュー及びメタア
24 ナリシスでは *BRCA* 病的バリエントを有する乳癌既発症者において、CRRM による全生存率の改善効
25 果が示されている (RR 1.15; 95% CI 1.04-1.26)。 $I^2=26\%$ であり、統計学的な異質性は中等度であった
26 ³⁾。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
27 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
28 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
29 問題となる。RRSO の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
30 あったが、統計学的有意性の検証は行われていない⁴⁾。このような理由から、エビデンスの確実性は中
31 か弱とした。

1 (3) 合併症

2 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

3 CRRM を乳癌手術と同時に施行した場合の術後 minor 合併症は CRRM を施行しなかった場合と比
4 較して増加するが、再手術率には差がないという報告もある¹¹⁾が、合併症のアウトカムは CRRM が直接
5 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
6 もの（ボディイメージ、精神面への影響）など研究ごとに異なっており、非一貫性が非常に大きい。ま
7 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。
8 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
9 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* 病的バリアン
10 ト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
11 とした。

13 (4) 費用対効果

14 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

15 CRRM とサーベイランス群でのコストの比較検討では、その効果指標に増分費用効果比(ICER:
16 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* 病的バリアン
17 ト保有者では CRRM の費用対効果の改善が認められている¹²⁾。また、Comprehensive Score for
18 financial Toxicity (COST) を指標とすると CRRM はサーベイランス群と比較して financial toxicity を
19 認めていない¹¹⁾。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
20 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。

22 (5) 患者の意向

23 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

24 我が国の CRRM が保険収載される前の意向調査では、対象者の 22.5%が今後 CRRM を受けたいとい
25 う希望を持っていると報告されている¹³⁾。*BRCA1/2* 遺伝子に病的変異を有する乳癌患者では *BRCA1*
26 病的バリアント保有者は *BRCA2*病的バリアント保有者よりも RRM 施行率が高かった (*BRCA1* 15.4%
27 vs. *BRCA2* 5.2%, $P = 0.001$)¹⁴⁾。また、直近に乳がんの診断を受けた患者は乳がん既往の患者よりも乳
28 房再建を伴う RRM を希望する人が多かった ($P=0.043$)¹⁵⁾が、対象患者の中には BRRM や再建症例も
29 含まれている。保険収載後の意向調査はなく、エビデンスの確実性は非常に弱とした。

31 (6) 患者の満足度

32 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

33 採用された論文の多くは *BRCA* 病的バリアントを有さない対象や再建症例も含んでおり、サンプルサ
34 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
35 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
36 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。

5) システマティックレビューのまとめ

(1) 益のまとめ

CRRM の乳癌発症リスクの低減効果に関しては前回施行したメタアナリシス及び今回新たに加えた 1 編のメタアナリシスの結果からも統計学的に有意にリスク低減効果が認められたが、RRSO の影響は除外できていないことには注意が必要である。全生存率改善効果を報告した論文は 4 編あるが、一番の交絡因子となる卵巣癌の既往及び RRSO が調整できていないため、不確実性が残り今後更なる検討が必要と考えられる。費用対効果は海外から CRRM はサーベイランス群と比較して費用対効果の改善が報告されているが、日本の保険収載下での調査はなく今後日本でのデータの集積が求められる。患者の意向に関しても保険収載以前の報告であり、今後日本でのデータの集積が求められる。患者満足度は評価項目が多岐に渡るため一貫したデータがなく結論づけることはできなかった。

(2) 害のまとめ

合併症の有無や程度に関しては合併症のアウトカム及び調査期間が論文ごとに異なっており、一概に結論づけることができないと考え、エビデンスの確実性は非常に弱としている。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、12 名が参加した。

(1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
0	0	1	11	0	0

保険診療で CRRM が実施可能となり、日常診療でも実施件数も増加しているため、医療者目線および患者目線からも本 CQ の優先度は高いと考えている委員がほとんどであった。一方で、乳癌を発症している年齢なども考慮すると対象は一律同じ条件とは言い難いという認識も共有された。また当事者である委員からは、医療者の適切なサポートは必須であり、常にアップデートした情報提供をして欲しいという意見も出された。

(2) 介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
0	0	7	5	0	0

この検討事項では介入の望ましい効果の大きさについての評価が分かれ活発な議論が行われた。その

1 大きな理由として、新規乳癌発症のリスク低減効果は確実であるが、生命予後の改善まで明らかにされ
 2 ていない点で「中」と少し控えた評価とする意見が挙げられていた。更に RRSO の交絡因子の影響も
 3 排除しきれない点も重要視されていた。議論の中では RRSO を行わず RRM のみを行う対象者は少な
 4 いであろうことから、純粋に RRM の効果の評価することは今後も難しいという意見も複数出ていた。
 5 このような状況では今後も効果の大きさが更に強くなることはないであろうことに懸念をことが予想
 6 される。当事者からは患者の立場から考えると新規発症予防効果が高いことはそれだけで大きいこと
 7 であり、生存率の改善効果について重視しがちな医療者との視点の違いがあることについての指摘もあ
 8 った。

9

10 **(3) 介入の望ましくない効果**

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
0	0	2	0	10	0

11 介入の望ましくない効果として手術侵襲や合併症を論じることになるが、これらについてどの程度重
 12 きを置くかは個人間で差が生じることは避けられないという認識は委員の中で共有されていた。また
 13 乳癌を切除することによる合併症ではなく、発症リスクを回避するための手術に対する合併症のため、
 14 当事者の心理的葛藤は大きく、個人的な考え方に作用される可能性があるという重要な点も当事者から
 15 指摘された。

16

17 **(4) エビデンスの確実性**

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
0	0	12	0	0

18 ここではほとんどの委員で RRSO の影響が排除されないことが最大の問題点として挙げられた。そ
 19 してこの影響は RRSO を行わず RRM のみを行う対象者が少ないことが予想されるため、今後も排除し
 20 きれないバイアスとなるであろうことから投票では全員一致して「中」の評価となった。

21

22 **(5) 患者の価値観**

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
2	10	0	0

23 推奨決定会議では全ての委員がばらつきの可能性あり、またはばらつきありに投票した。患者の価値
 24 観の多様性が非常に大きく、ばらつきは排除できないという意見が多かった。更には CRRM を実施し
 25 た人、実施しなかった人、両者の考えも様々であろうことを考えても論文から得られる知見だけでは結
 26 論づけることはできないという指摘があった。また当事者からは、手術した後の価値観の調査が現時点
 27 では欠如しているため、今後そういう調査も重要であり今後の課題でもあるという重要な指摘もあった。

28

1 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
0	0	0	11	0	1	0

2 CRRM のもたらす発症予防効果は非常に固いエビデンスがあるため、優位性についてはほとんどの委員
3 員で共有ができていた。一方、望ましくない効果に関するエビデンスの不確実性が高いという認識もほ
4 ぼ一致した。ここで考えるべき「バランス」は望ましくない効果の大きさに依存するため、ほとんどの
5 委員は「おそらく」という条件をつけることとなった。

6
7 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
0	1	0	11	0	0	0

8 「費用対効果」の議論の難しさが直接反映され、様々な意見が活発に交わされた。日本国内の医療事
9 情、保険制度に即した費用対効果の研究がほとんどない現状では費用対効果の結論は出せないという考
10 え方があった。一方、海外のデータを参考に推測することにも意味があるという考え方も会議の中で共
11 有された。また費用対効果の考え方には個人に関する費用対効果だけではなく、社会全体として予防に
12 かける費用、治療にかかる費用、乳癌によって亡くなった際の社会的損失などのバランスを考える医療
13 経済全体を見通した費用対効果もとても重要な視点であることが改めて認識された。

14
15 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
0	0	11	1	0	0

16 委員の間では容認性はあるという方向性で概ね見解は一致していたが、CRRM の実施については患者
17 背景の違い、個人の考え方のバリエーションなどが内在するため、「おそらく」を選んだ委員が多かつ
18 た。

19
20 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
0	0	12	0	0	0

21 この検討事項は委員全員で意見が一致した。現在、日本では HBOC 診療に必要な体制（乳腺外科、形
22 成外科、婦人科、遺伝診療部門）が十分に整っている施設のもとで CRRM は実施可能となっている。し
23 かし、これらの体制が全ての施設で整備できているわけではないため、「おそらく」をつけて実行可能
24 性を評価した。

1 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
0	0	0	12	0

2 CRRM の乳癌発症予防効果の確実性、生命予後改善効果の不確実性を委員全員が認識したうえで意見
3 が交わされた。前版のガイドラインが発刊されて以降、推奨タイプに影響を与えるだけの新たなデータ
4 に乏しく、また依然として CRRM を行うことが推奨される患者群の特定ができない現状を踏まえると
5 「条件付き」の推奨が妥当であろうという方向性には異論がなかった。そして、ガイドラインを利用す
6 る患者や医療者のことを想定した場合、「推奨」という言葉の独り歩きがないように推奨文やその解説
7 に配慮しなければならないという非常に重要な点も指摘された。

9 7) 関連ガイドラインにおける記載

10 NCCN¹⁶⁾のガイドラインでは RRM の利点と欠点を含めたカウンセリングが重要で、当事者と十分に
11 話し合っ て RRM の実施について決定するべきであるとされている。ASCO¹⁷⁾のガイドラインでは予後
12 改善効果はエビデンスが不十分ながら、診断時年齢、乳癌家族歴、罹患した乳癌や他癌の予後、MRI が受
13 けられるかどうか、併存疾患、平均余命といった CRRM を考慮する因子を示している。ESMO¹⁸⁾のガイ
14 ドラインでは RRM のメリットは 30 歳以降で実施するとその恩恵が最も大きくなるが、55 歳を超える
15 とそのエビデンスは弱くなると記載している。しかし、最終的には RRM の実施は患者の意向によって
16 決定されていると示している。いずれのガイドラインにおいても *BRCA* 病的バリエントを保持しない
17 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
18 であり、どのようなことに配慮しながら RRM を提案するのか言及している。

19 * NCCN: National Cancer Comprehensive Network

20 ASCO: American Society of Clinical Oncology

21 ESMO: European Society for Medical Oncology

23 8) 今後の課題

24 (1) 研究課題

25 日本からのデータが最も望まれる研究のひとつに費用対効果が挙げられる。特に日本のデータのみ
26 を用いて医療事情に側した費用対効果の情報は、今後 CRRM が選択肢となる乳癌患者にとって重要な
27 協働意思決定材料になり得る。

29 (2) モニタリング

30 2020 年 4 月以降、保険診療として実施が可能になり日本でも CRRM を受けた乳癌患者の登録が蓄積
31 されつつある。一方、今回のガイドラインの作成過程で不足している情報は多々あることを共有した。
32 前回同様に CRRM 後の予後についてのモニタリングは重要である。

1 9) 外部評価結果の反映

2 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

4 【主な検索キーワード】

5 BRCA・breast neoplasms・contralateral risk reducing mastectomy・complication・cost・patient
6 preference・patient satisfaction

8 【参考文献】

- 9 1) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編. 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)診療ガイドライン 20121 年版. 金原出版.
10 2021
- 11 2) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1
12 and BRCA2 mutation carriers. JAMA. 2017; 317(23): 2402-16.
- 13 3) Jia Z, Li J, Zhang Y, Wang X, et al. Contralateral risk-reducing local therapy in breast cancer patients with BRCA1/2
14 mutations: systemic review and meta-analysis. Cancer Cell Int. 2021; 21(1):512.
- 15 4) Evans DG, Ingham SL, Baidam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-
16 associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013; 140: 135-142.
- 17 5) Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing
18 mastectomy in brca1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. Int J
19 Cancer. 2015; 136(3): 668-677.
- 20 6) van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after
21 contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 2005; 93(3): 287-92.
- 22 7) Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of
23 BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ. 2014; 348: g226.
- 24 8) van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after
25 contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer. 2005;
26 93(3): 287-292.
- 27 9) Brekelmans CTM, Seynaeve C, Menke-Pluymers, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast
28 cancer. Ann of Oncol. 2006; 17(3): 391-400.
- 29 10) Soenderstrup IMH, Laenholm AV, Jensen MB ,et al. Clinical and molecular characterization of BRCA-associated
30 breast cancer: results from the DBCG. Acta Oncologica. 2018; 57(1): 95-101.
- 31 11) Asaad M, Boukovalas S, Chu CK, et al. Financia I toxicity a nd contra latera I prophylactic mastectomy: an analysis
32 using propensity score methods. Breast Cancer Res Treat. 2020 ;183(3):649-659.
- 33 12) Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J, et al. Cost-Effectiveness of Contralateral Prophylactic Mastectomy Versus
34 Routine Surveillance in Patients With Unilateral Breast Cancer. 2011; 29(22): 2993-3000.
- 35 13) 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
36 除術に対する意向調査. 乳癌の臨床. 2019; 34(3): 251-257
- 37 14) Ohsumi S, Nakamura S, Miyata H. et al. Risk-reducing mastectomy for women with hereditary breast and ovarian
38 cancer (HBOC): analytical results of data from the Japanese Organization of HBOC. Jpn J Clin Oncol.
39 2022;52(11):1265-1269.
- 40 15) Nagura N, Hayashi N, Takei J. et al. Breast reconstruction after risk-reducing mastectomy in BR1A mutation carriers.
41 Breast Cancer.2020;27(1):70-76.

- 1 16) National Comprehensive Cancer Network[®]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]).
2 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3. 2024-February 12, 2024
3 17) Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical
4 Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol.
5 2020; 38(18):2080-2106
6 18) Sessa C, Balmana J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer
7 syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023; 34(1):33-47
8

9 **【参考資料】**

10 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SRレポート・Evidene to deision フレームワーク（ホーム
11 ページに掲載予定）
12

1 乳癌 CQ2

2 乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、両側リスク低減 3 乳房切除術（BRRM）は推奨されるか？

推 奨

乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、BRRM 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の推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：91%（11/12 名）

≪推奨の解説≫

本ガイドラインで実施したメタアナリシスの結果から、乳癌未発症者の *BRCA* 病的バリエントの保持者における BRRM が両側乳房の乳癌発症リスクを減少させることは確実といえる。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、不確実性が依然として残る。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十分に整っている施設で行うべきである。

1) 本 CQ の背景

乳癌未発症の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者において、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 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の有効性が確立されているため、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、乳癌未発症者に対する 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 BRRM 実施と非実施の 2 群間で、「乳癌発症リスクの低減効果」「全生存率」「合併症」「費用対効果」「患者の意向」「患者の満足度」の 6 項目をアウトカムとして設定して評価した。

3) 採択された論文

本 CQ に対する文献検索の結果、前回から新たに PubMed 380 編、Cochrane 68 編、医中誌 107 編が抽出され、これにハンドサーチ 0 編を加えた計 555 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が独立して計 2 回の文献スクリーニングを行い、抽出された 18 編がシステマティックレビューの対象となった。今回のガイドラインでは、新たに「乳癌発症リスクの低減効果」に関して 2 編の論文を採用し^{2,3)}、前回採用された論文 6 編⁴⁻⁹⁾と併せ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」1 編、「合併症」2 編、「費用対効果」4 編、「患者の満足度」9 編、「患者の意向」6 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) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 乳癌発症リスクの低減効果

(2) エビデンスの確実性：A(強)

今回、新たに 2 編を加えた 8 編でメタアナリシスを行った。*BRCA1* および *BRCA2* を合わせて解析した結果では、RR は 0.06 (95%CI : 0.03-0.15, $P < 0.00001$) であった(図 1)。統計学的な異質性は中等度であった ($I^2 = 63\%$)。また *BRCA1* および *BRCA2* のイベント数が判明している文献で *BRCA1* と *BRCA2* を分けて解析しても、前者では RR : 0.07 (95%CI : 0.02-0.23, $P = 0.0001$)、後者では RR : 0.08 (95%CI : 0.02-0.30, $P < 0.0002$) であり、2 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。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。

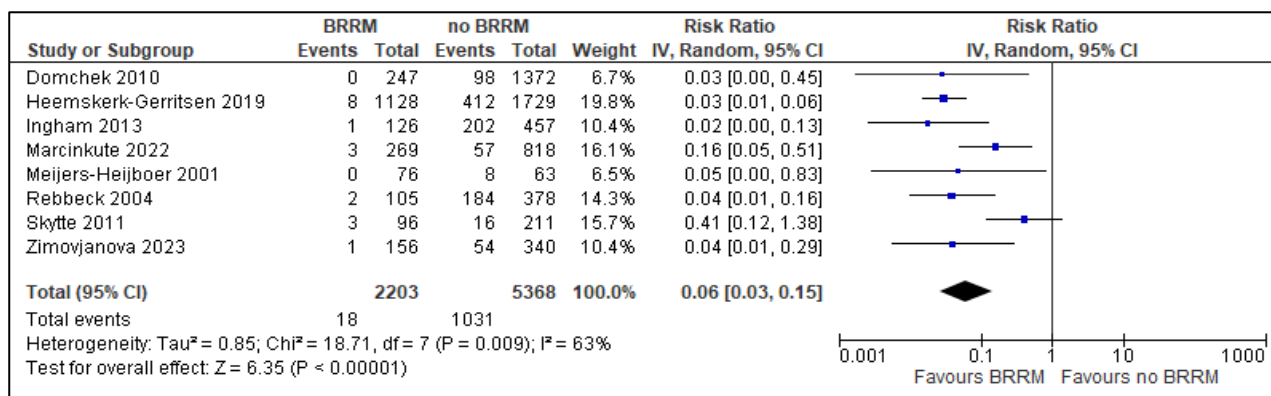


図 1 *BRCA* 病的バリエントを有する乳癌未発症者における BRRM による乳癌発症リスク低減効果に関するメタアナリシス(*BRCA1/2* の区別なし)

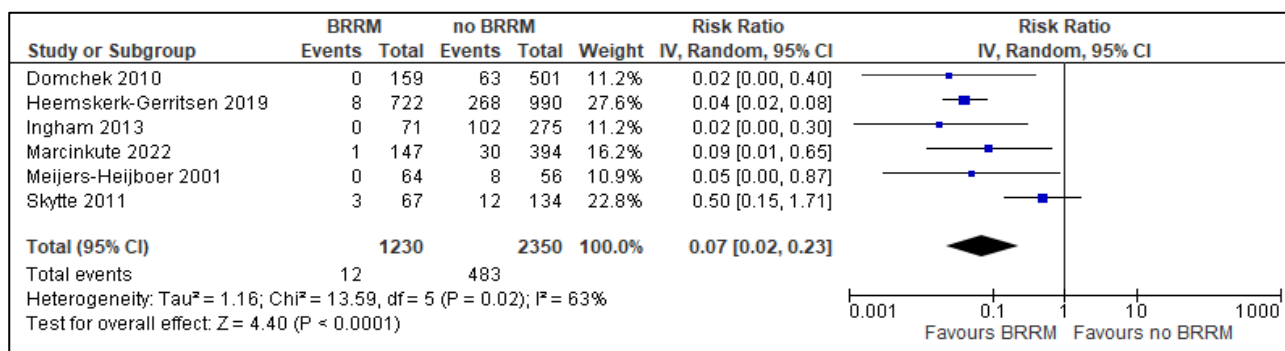


図 2 BRCA1 病的バリエントを有する乳癌未発症者における BRRM による乳癌発症リスク低減効果に関するメタアナリシス

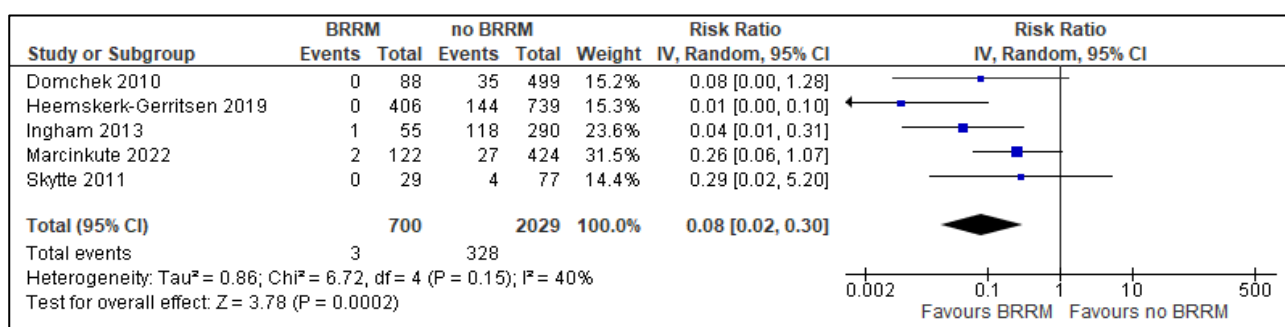


図 3 BRCA2 病的バリエントを有する乳癌未発症者における BRRM による乳癌発症リスク低減効果に関するメタアナリシス

(3) 全生存率

エビデンスの確実性：C(弱)

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 HR0.20 (95% CI : 0.02-1.68) であった^{4,5)}。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 HR0.25 (95% CI : 0.03-1.81) であった⁵⁾。また、今回新たに加わった Marcinkute R らの報告では、サーベイランス群に対して BRRM を行った群で HR0.32 (95%CI: 0.09-1.17, p=0.091) と予後を改善する傾向を示しているものの、統計学的な有意差は示されず、また RRSO の交絡も調整されていなかった³⁾。よって、今回新たに加わった文献を踏まえても、OS に関しては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 等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。さらに、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。

1 (4) 合併症

2 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

3 研究毎にアウトカムが大きく異なっており、手術関連の合併症、ボディイメージ、満足度、健康関
4 連 QOL (health-related QOL) 等、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
5 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%)、
6 血腫形成 (8.1%)、漿液腫 (seroma) (7.6%) に認められている。

7 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
8 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等) が 29.8%、自家組織再建関連
9 の合併症 (再手術、皮弁の部分または全壊死等) は 58.3%と報告されている¹⁰⁾。また、今回新たに加
10 わった 2 編はいずれも再建を行っている症例についての報告であり^{11,12)}、この 2 編を加えても、合併
11 症の報告については患者背景や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
12 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。

14 (5) 費用対効果

15 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

16 わが国から 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
17 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
18 対効果があることを示した。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
19 いられているデータはすべてわが国のデータではないことが研究の限界 (limitations) になっている¹³⁾。
20 今回、新たに 4 編の報告が加わっており、うち 2 本でシステマティックレビューの結果が報告されて
21 いる。Wei X らの報告では、22 編のシステマティックレビュー (うち 9 編が *BRCA1/2* 病的バリアン
22 ト保持者に対する RRM, RRSO の検討) の結果が報告されており、予防切除術は、サーベイランスま
23 たは介入なしと比較した場合、乳癌の高リスク、卵巣がんの中間/高リスク、子宮内膜癌の高リスク
24 の女性において、ほとんどの研究で極めて費用対効果が高いか、または費用を節約するという結果で
25 あった¹⁴⁾。また予防切除術は様々な感度分析においても費用対効果を維持し、手術や治療の費用には
26 あまり影響されなかった。また、Simões J らのシステマティックレビューでは RRSO を受けた報告も
27 含まれているが、リスク低減手術を受ける割合が低いほど ICER が高くなり、逆に高いほど ICER が低
28 くなるという傾向がみられた¹⁵⁾。以上より、海外の論文も概ね BRRM による良好な費用対効果がある
29 ことを示唆する結果を報告しているが、研究毎に評価基準や比較対象に一貫性がないことからエビデ
30 ンスの確実性は非常に弱とした。

32 (6) 患者の意向

33 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

34 初版ではスクリーニングによって採用された論文はなかったが、今回 6 本の論文が採用された。対
35 象集団に CRRM を受けたものや RRSO を受けたものが含まれる論文があり、また BRRM を受けた患
36 者の単群の調査で、比較対象を設定していない論文も含まれている。このうち、Ohusmi らの報告では
37 多変量解析が行われており、RRM を行う因子として有意であったのは、MRI サーベイランスを受けて

いる患者 (OR : 3.6 ; 95%CI : 2.04-6.37), 子供がいる (OR : 4.0 ; 95%CI : 2.00-8.36), 乳癌の既往 (OR : 3.5 ; 95%CI : 1.44-10.59), BRCA1 (OR : 2.2 ; 95%CI : 1.21-4.03), 遺伝子検査時の年齢が 5 歳高齢であったこと (OR : 0.79 ; 95%CI : 0.68-0.92) が挙げられた¹⁶⁾。また, Evans らの報告では BRRM を受ける理由として独立して関連した因子は, 50 歳未満で姉妹が乳癌で死亡 (OR 2.4 ; 95% CI 1.7-3.4), 母親が 60 歳未満で乳癌死 (OR 1.9 ; 95%CI 1.5-2.3), 子供がいる (OR 1.4 ; 95%CI 1.1-1.8), 乳房生検の既往 (OR 1.4 ; 95%CI 1.0-1.8) であった¹⁷⁾。このように, どのような患者が BRRM を受ける傾向にあるかという報告はあるものの, 研究ごとに患者の意向の評価項目や評価時期が異なり, 大きなばらつきを認めていることから, エビデンスの確実性は非常に弱とした。

(7) 患者の満足度

エビデンスの確実性 : D(非常に弱)

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。研究毎に満足度の評価項目が異なり, ボディイメーჯ, QOL, health-related QOL, がんに対する不安 (cancer anxiety) 等が選択されている。また, 比較対象も BRRM を施行していない患者やサーベイランス, CRRM と様々である。

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, 心理的ウェルビーイング (psychosocial well-being) (72%), ボディイメーჯ (66%), セクシャルウェルビーイング (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, BRRM を受けた患者の 95%が BRRM の実施について後悔していないという報告もあることから満足度が高いと考えられる。一方で, 今回新たに加わった 9 編のうち, Torrisi らの報告では, 40 歳未満の若年者に限定した 7 編のレビューが報告されている¹⁸⁾。この中では, 術後にボディイメーჯが低下した報告もあれば, ボディイメーჯが維持または改善した報告もあり, 結果は統一されていない。全体としては BRRM を行うことで患者の満足度が大きく損なわれるという報告は少ないものの, 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。このように報告により非直接性, 選択・実行バイアス, 非一貫性も大きいため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

(1) 益のまとめ

BRRM の乳癌発症リスクの低減効果に関しては, 前回施行したメタアナリシス及び今回新たに加えた 2 編のメタアナリシスの結果からも統計学的に有意にリスク低減効果が認められた。しかし, 前回に引き続き RRSO の影響が除外できていないことには注意が必要である。全生存率改善効果を報告した論文は新たに 1 編が加わったが, 統計学的優位差が示されていないこと, 一番の交絡因子となる RRSO の影響が調整できていないため, 不確実性が残り今後更なる検討が必要と考えられる。費用対効果は多くの文献で費用対効果の改善またはその傾向が示されているものの, 日本の保険収載下での調査は 1 編のみであり, 今後日本でのデータの集積が求められる。患者の意向に関しては前回採用文

1 献がなく、今回新たに 6 編が加わり、データの集積が進みつつあるが、いずれも保険収載以前の報告
 2 であり、今後日本でのデータの集積が求められる。患者満足度は評価項目が多岐に渡るため一貫した
 3 データがなく結論づけることはできなかった。

4
 5 **(2) 害のまとめ**

6 合併症の有無や程度に関しては合併症のアウトカム及び調査期間が論文ごとに異なっており、一概
 7 に結論づけることができないと考え、エビデンスの確実性は非常に弱としている。

8
 9 **6) 推奨決定会議における協議と投票の結果**

10 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
 11 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推
 12 奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記入
 13 して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、12 名が参加
 14 した。

15
 16 **(1) この CQ の優先度**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
0	0	1	11	0	0

17 委員の意見はほぼ「はい」で統一された結果となった。議論の中では癌の発症・未発症に関わらず
 18 乳癌発症のリスクが高いことは同等であるにも関わらず、未発症者への保険収載がなされていないこと
 19 が、この CQ の一番の問題であると意見が交わされた。今後、保険収載の条件が未発症者にも広がるこ
 20 とを目指すためには、本 CQ は非常に重要な意味を持つと考えられると全員が共通の認識をもった。

21
 22 **(2) 介入の望ましい効果**

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
0	0	7	5	0	0

23 生存率改善効果に不確実性があることから、望ましい効果に対して慎重に考えるべきであるという委
 24 員も複数いる中で、未発症者当事者の委員からは、いつ発症するのか不安はとても大きく、望ましい効果
 25 は大きいという率直な意見も出された。また、新規乳癌発症抑制効果は未発症だからこそ余計に大き
 26 いと考えるという意見もあった。

27 一方で、ライフステージに応じた気持ちの変化(価値観, 年齢, 生活背景, 外観の変化に基づくもの) が
 28 あるため、未発症な状態で乳房を切除することに対する効果を一律に判断は非常に難しいという意見も
 29 あり、このような考え方の差によって委員の中でも投票の結果が大きく分かれることになったと考えら
 30 れる。

1 (3) 介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
0	0	1	0	10	1

2 この検討事項については見解の統一が難しいと認識している委員がほとんどであった。

3 「望ましくない効果」自体が当事者本人の嗜好性が強く反映される介入であり、医学的な合併症以外に
4 も心理的側面(ボディーイメージや乳房の喪失感など)も含めれば当事者個々で大きく異なる可能性があ
5 ることが示唆された。乳房の手術の経験のある既発症者と異なり、未発症者は手術による合併症や整容
6 性についてイメージがしづらく、乳癌を発症していない乳房を自費で切除するのは非常にハードルが高
7 いことも重要な視点であるという意見もあった。SR の段階でも研究デザインやアウトカムも統一性に
8 大きく欠けていることが指摘されており、様々な観点から考えても本アウトカムの評価の良し悪しをど
9 ちらかに決定できるものではないということが共有された。

10

11 (4) エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
0	0	12	0	0

12 エビデンスの確実性については全員一致で「中」となった。乳癌発症予防効果の固さの一方で、
13 RRSO の介入による排除できないバイアスの存在、卵巣癌既発症者に対する BRRM の不確実性など、現
14 時点で解決できない問題があるためにほとんど投票した委員の間で見解の相違はなかった。

15

16 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
6	6	0	0

17 価値観は当事者の抱える様々な背景が大きく影響するため、不確実性またはばらつきの存在が強く意
18 識される。また SR で採用された論文の価値観の評価項目にも大きなばらつきが認められており、客観
19 的にも不確実性やばらつきは無視できない問題として委員の間でも共有された。特に対象者が未発症
20 である点が重要で、自身の乳房に対する手術経験ないため、家族の実体験に大きく左右される可能性が
21 ある。一方ではそのような情報が少ない場合にはその影響は少なくサーベイランスで十分と考える場
22 合もあり得る。さらに、年齢や家族構成、人生観、セクシュアリティ、コストを含めた価値観は CRRM よ
23 りも個人に委ねられる部分が大きいと考えている委員の意見もあり、改めて BRRM に対しては多様な
24 価値観と対峙する必要があることを考える議論となった。最終的に委員の見解はある程度の「ばらつ
25 き」の認識は一致していたものの、「ばらつきあり」と「ばらつきの可能性あり」で意見が割れる結果
26 となった。

27

28

1 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
0	0	0	12	0	0	0

2 望ましい効果と望ましくない効果の引き算の差分が「バランス」ということになるが、引く側の効果
3 が「さまざま」と結論づけられたため、各委員の中でもその判断にばらつきがあることが認識された。
4 しかし、全員が概ね、好ましくない効果の大きさは望ましい効果のそれよりも高くはないと考えている
5 ことが共有され、全ての委員で意見が一致する結果となった。

7 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
0	0	0	9	3	0	0

8 この検討事項については海外からの報告をもとに論じることの妥当性ととも前版のガイドライン
9 以降、SR で採用された論文のうち日本からの報告がなく、前回にも採用された日本からの唯一の論文に
10 ついてどのように考えるかの議論が活発に行われた。

11 海外の報告は概ね BRRM を実施することでよい費用対効果が得られているが、これを医療事情が異
12 なる日本に外挿してよいかという点がもっと重要な論点であった。各国の医療事情が異なるとしても、
13 医療行為に対する価値はそれほど変わらないのであろうという考えのもと、介入の優位性を共通認識と
14 した。また、日本から報告された論文については全て国内のデータで行う費用対効果の研究が待たれ
15 るが、現時点で部分的であっても日本人データが使用されている論文の結果は重要であり、高い価値が
16 あると考える意見が複数あった。

17 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
0	0	11	1	0	0

19 委員の多くは高い乳癌発症予防効果、有意性が示されていないながらも生存率の改善効果に良好な傾
20 向が見られること、BRRM 後の人生設計をより良い方向に構築できる可能性があるなど、容認性につい
21 ては概ねありと考えていた。しかし、その一方で本 CQ の対象者が保険診療の下で手術を選択すること
22 ができない点が問題であり、全ての当事者にとって様々な意味で公正とは言えないという認識もあり容
23 認性を一段下げる一因になると共通認識がなされた。

1 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
0	0	6	0	6	0

2 この検討事項については意見が大きく分かれる結果となった。BRRM を提供する側には未発症者の
3 自費診療に対応ができ、かつ総合的に HBOC に対応できる実施体制が整備されていることが求められ
4 る。また BRRM を受ける側にも経済的に選択できる人とそうでない人がいるため、同じ状況におかれ
5 ている当事者間でも実際にとることのできる行動には差ができる。このような背景が「おそらく、は
6 い」と「さまざま」に二分した結果に影響したと考えられる。

7 全く違う観点の意見として保険収載の問題以前に、このような選択肢があるという情報が広く国民に
8 広まっていない可能性についても言及され、遺伝性腫瘍に関する理解が広く進むことが今後の課題でも
9 あるという意見もあった。

10

11 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
0	0	1	11	0

12 各検討項目の議論を踏まえたうえで、保険適用があるかないか(未発症者であるかどうか)に関わらず、
13 BRRM は重要なオプションの一つであることには変わらないことをしっかり情報提供することの重要
14 性が共有された。また、協働意思決定の中で BRRM とサーベイランスを選ぶ際に、後者はあくまでも早
15 期発見を目指すものであり、発症予防効果を狙った BRRM とは明らかに目的が異なることを理解して
16 もらうことも重要であるという意見もあった。未発症者の中で BRRM が本当に検討すべき対象者は生
17 涯の罹患リスクから約 70%と見積もられ、残りの約 30%はサーベイランスで十分な対象者と言える。
18 このように未発症者にはベースラインリスクの異なる対象者が混在していることを認識して適切な対
19 応を模索する必要がある点についても意見が交わされた。

20

21 7) 関連ガイドラインにおける記載

22 NCCN¹⁹⁾*のガイドラインでは RRM の利点と欠点を含めたカウンセリングが重要で、当事者と十分に
23 話し合っ て RRM の実施について決定するべきであるとされている。ASCO²⁰⁾*のガイドラインでは予
24 後改善効果はエビデンスが不十分ながら、診断時年齢、乳癌家族歴、罹患した乳癌や他癌の予後、MRI が
25 受けられるかどうか、並存疾患、平均余命といった CRRM を考慮する因子を示している。ESMO²¹⁾*の
26 ガイドラインでは RRM のメリットは 30 歳以降で実施するとその恩恵が最も大きくなるが、55 歳を超
27 えるとそのエビデンスは弱くなると記載している。しかし、最終的には RRM の実施は患者の意向によ
28 って決定されていると示している。また、BRRM は利点、合併症、心理社会的インパクトを考慮すること
29 が必要で、特に乳癌の罹患がない分、術式の違い、乳房再建の有無といった美容的側面についても言及し
30 ている。いずれのガイドラインにおいても BRCA 病的バリエーションを保持しない乳癌患者に比較して乳
31 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

1 ている。

2 * NCCN: National Cancer Comprehensive Network
3 ASCO: American Society of Clinical Oncology
4 ESMO: European Society for Medical Oncology
5

6 8) 今後の課題

7 (1) 研究課題

8 日本からのデータが最も望まれる研究のひとつに費用対効果が挙げられる。特に日本のデータのみ
9 を用いて医療事情に側した費用対効果の情報は、今後 CRRM が選択肢となる乳癌患者にとって重要な
10 協働意思決定材料になり得る。また今回の推奨決定会議でも当事者から要望のあった BRRM を実施し
11 た後の長期的な心理的側面の研究も重要である。
12

13 (2) モニタリング

14 BRRM は現時点では未発症者に対しては保険診療の対象外となっている。今後、日本でも BRCA1/2
15 病的バリエーションを保持する BRRM の対象者に保険適用の縛りなく、希望する対象者に提供できるよう、
16 日本からの BRRM を実施した症例・しなかった症例に関するデータを蓄積し、モニタリングしていく
17 ことが重要である。
18

19 9) 外部評価結果の反映

20 パブリックコメント・外部評価後に記載予定
21

22 【主な検索キーワード】

23 BRCA・breast neoplasms・bilateral risk reducing mastectomy・complication・cost・patient
24 preference・patient satisfaction
25

26 【参考文献】

- 27 1) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1
28 and BRCA2 mutation carrier. JAMA. 2017; 317(23):2402-16.
- 29 2) Zimovjanova M, Bielikova Z, Miskovicova M, Vocka M, Zimovjanova A, Rybar M, et al. Uptake and Effectiveness of
30 Risk-Reducing Surgeries in Unaffected Female BRCA1 and BRCA2 Carriers: A Single Institution Experience in the
31 Czech Republic. Cancers (Basel). 2023; 15.
- 32 3) Marcinkute R, Woodward ER, Gandhi A, Howell S, Crosbie EJ, Wissely J, et al. Uptake and efficacy of bilateral risk
33 reducing surgery in unaffected female BRCA1 and BRCA2 carriers. J Med Genet. 2022; 59: 133-40.
- 34 4) Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al.
35 Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with
36 surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. Ann Oncol. 2013; 24: 2029-35.
- 37 5) Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, Ross GL, Clayton R, Lalloo F, et al. Risk-reducing surgery increases survival in
38 BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. Breast Cancer Res Treat. 2013; 142: 611-8.
- 39 6) Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy
40 reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004; 22:
41 1055-62.

- 1 7) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al.
2 Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.*
3 2001; 345: 159-64.
- 4 8) Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral
5 risk-reducing mastectomy. *Clin Genet.* 2011; 79: 431-7.
- 6 9) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in
7 BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama.* 2010; 304: 967-75.
- 8 10) Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in
9 Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Ann Surg.* 2011; 253: 1147-54.
- 10 11) Nagura N, Hayashi N, Takei J, Yoshida A, Ochi T, Iwahira Y, et al. Breast reconstruction after risk-reducing
11 mastectomy in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer.* 2020; 27: 70-6.
- 12 12) Salibian AA, Bekisz JM, Frey JD, Miller B, Choi M, Karp NS. Prophylactic nipple-sparing mastectomy in young
13 previvors: Examining decision-making, reconstructive outcomes, and patient satisfaction in BRCA+ patients under
14 30. *Breast J.* 2020; 26: 971-5.
- 15 13) Yamauchi H, Nakagawa C, Kobayashi M, Kobayashi Y, Mano T, Nakamura S, et al. Cost-effectiveness of surveillance
16 and prevention strategies in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer.* 2018; 25: 141-50.
- 17 14) Wei X, Oxley S, Sideris M, Kalra A, Sun L, Yang L, et al. Cost-Effectiveness of Risk-Reducing Surgery for Breast and
18 Ovarian Cancer Prevention: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022; 14.
- 19 15) Simões Corrêa Galendi J, Kautz-Freimuth S, Stock S, Müller D. Uptake Rates of Risk-Reducing Surgeries for Women
20 at Increased Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Applied to Cost-Effectiveness Analyses: A Scoping
21 Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022; 14.
- 22 16) Ohsumi S, Nakamura S, Miyata H, Watanabe C, Den H, Arai M. Risk-reducing mastectomy for women with
23 hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): analytical results of data from the Japanese Organization of HBOC.
24 *Jpn J Clin Oncol.* 2022; 52: 1265-9.
- 25 17) Evans DG, Gandhi A, Wisely J, Clancy T, Woodward ER, Harvey J, et al. Uptake of bilateral-risk-reducing-
26 mastectomy: Prospective analysis of 7195 women at high-risk of breast cancer. *Breast.* 2021; 60: 45-52.
- 27 18) Torrisi C. Body Image in BRCA-Positive Young Women Following Bilateral Risk-Reducing Mastectomy: A Review of
28 the Literature. *Front Psychol.* 2021; 12: 778484.
- 29 19) National Comprehensive Cancer Network[®]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]).
30 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3. 2024-February 12, 2024
- 31 20) Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical
32 Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;
33 38(18):2080-2106
- 34 21) Sessa C, Balmana J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer
35 syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023; 34(1):33-47

【参考資料】

38 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenece to deision フレームワーク (ホーム
39 ページに掲載予定)

1 乳癌 CQ3

2 *BRCA* 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、乳房温存療法は 3 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、温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。

推奨のタイプ：当該介入に反対する条件付きの推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：100% (12/12 名)

5 <<推奨の解説>>

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温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。ただし温存療法後の温存乳房内の新規乳癌発症のリスク、継続的な温存乳房のスクリーニングの必要性、また温存療法後の新規乳癌に対する乳房再建の困難さなどを十分理解し、患者と医療従事者が十分なリスクコミュニケーションのうえ Shared Decision Making (SDM) を行い乳房温存療法を選択する場合には、これを否定しない。

6 1) 本 CQ の背景

7 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
8 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
9 存療法を選択するか、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
10 うことが保険適用となり、また術後薬物療法の選択肢にも関わることから、乳癌診断時に *BRCA* 検査
11 を受ける患者が増加傾向にある。整容性の観点からは患側の乳房切除後だけでなく健側である対側乳
12 房切除・インプラント再建も保険適用になったことから、以前とは臨床状況が大きく変わってきてい
13 る。温存乳房照射を伴う乳房温存療法を行うのか、患側のみ乳房切除・再建を行うのか、両側の乳房
14 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
15 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。

16 *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
17 象として、乳房温存療法を行うことの益と害を検討すること(B)が重要となる。その際、乳房温存療法
18 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
19 行う必要があり、温存療法を“温存乳房照射を伴う、乳房部分切除術”として検討・議論を行った。また、
20 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
21

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、BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者を対象として、乳房温存手術と乳房全切除術の 2 群間、および散発性乳癌での乳房温存手術と BRCA 病的バリエーション保持者乳癌での乳房温存手術の 2 群間で比較した際の「O1 温存乳房内再発率」「O2 対側乳癌発症率」「O3 全生存率」「O4 有害事象」「O5 費用対効果」「O6 患者の意向」「O7 患者の満足度」の 7 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

3) 採択された論文

前回から新たに PubMed144 編、Cochrane47 編、医中誌 11 編が抽出され、重複する文献を除いた計 200 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が独立して計 2 回の文献スクリーニングを行い、抽出された 12 編がシステマティックレビューの対象となった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

エビデンス評価シートを用い、アウトカム毎に個別のエビデンス評価を行った。

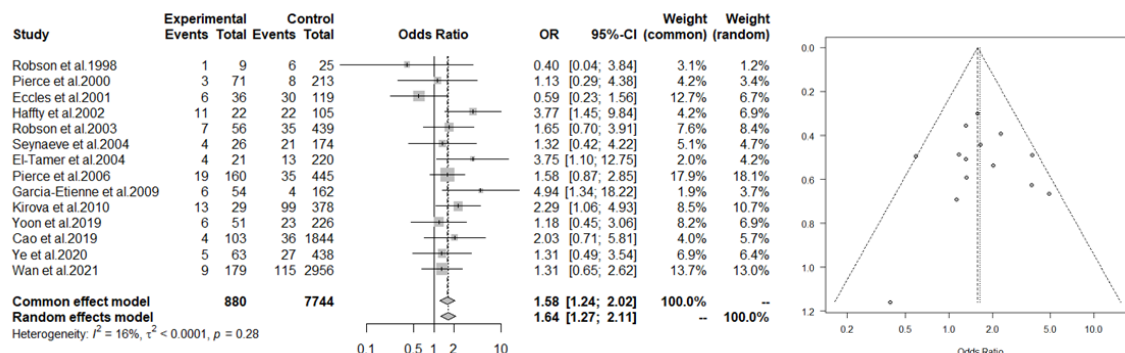
本 CQ では比較対象を A「散発性乳癌患者に対する乳房温存療法施行群」、B「BRCA 病的バリエーション保持者に対する乳房全切除群」とし、「温存乳房内再発率」「対側乳癌発症率」「全生存率」「有害事象」「費用対効果」「患者意向」「患者満足度」を評した。

まず、A「散発性乳癌患者に対する乳房温存療法施行群」との比較について示す

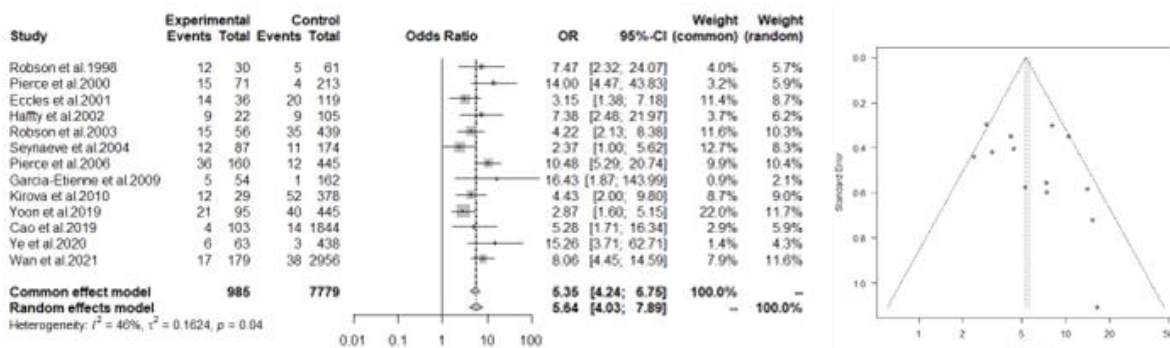
(1) O1 温存乳房内再発率(害)/エビデンスの強さ(確実性) : A(強)

前回のガイドラインで抽出された 13 編のコホート研究に新たに 1 編を加えた、合計 14 編のコホート研究からメタアナリシスを行った⁽¹⁻¹⁴⁾。今回のメタアナリシスでは、BRCA1/2 生殖細胞病的バリエーション保持患者において、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 1.64, 95% CI 1.27-2.11)。なお I²=16%であり、統計学的異質性は低いと考えられる。また一部の文献には、germline mutation ではなくアシュケナージ系ユダヤ人における founder mutation に関して、腫瘍検体から抽出した DNA を解析した研究^(1, 5, 7)も含んでいる。エビデンスの確実性は強とした。

A：温存乳房内再発率についてのメタアナリシス（対散在性乳癌患者）



A:対側乳癌発生についてのメタアナリシス（対散在性乳癌患者）



1
2 (2) 02 対側乳癌発生率(害)/エビデンスの強さ(確実性)：A(強)

3 前回のガイドラインで抽出された 12 編のコホート研究に新たに 1 編を加えた，合計 13 編のコホー
4 ト研究からメタアナリシスを行った^(1-6, 8-14)。今回のメタアナリシスでは，*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリア
5 ント保持患者において，散在性乳癌患者と比較して乳房温存術後の対側乳癌発症率は有意に高かつ
6 った (RR 5.64, 95% CI 4.03-7.89)。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
7 ($I^2=46\%$)。また一部の文献には，germline mutation ではなくアシュケナージ系ユダヤ人における
8 founder mutation に関して，腫瘍検体から抽出した DNA を解析した研究^(1, 5)も含んでいる。エビデン
9 スの確実性は強とした。

10
11 (3) 03 全生存率(益)/エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

12 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^(2, 6, 13)。アメリカとカナダでの多
13 施設によるコホート研究によると，診断から 5 年後の全生存率は，*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリアン
14 ト保持患者において，散在性乳癌患者と比較して有意差を認めなかった。(86% vs 91%，HR=1.18，
15 $p=0.7$)⁽²⁾。オランダの単施設からのコホート研究では，*BRCA1* 生殖細胞病的バリアント保持患者に
16 において，散在性乳癌患者と比較して，観察期間中央値 6 年で，乳房温存術後の全生存率に有意差を認
17 めなかった (HR=1.76, 95%CI=0.72-4.3, $P=0.22$)⁽⁶⁾。中国の単施設からの報告では，観察期間中央

値 61 か月で、*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者において、散在性乳癌患者と比較して、腫瘍径やリンパ節転移状況、サブタイプ、ki-67 発現、術後治療で調節をおこなった乳房温存術後の全生存率に有意差を認めなかった ($p=0.173$)⁽¹³⁾。研究対象患者の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者の診断方法、散発性乳癌患者の特定方法、観察期間の測定方法、観察群間でのステージ、年齢、リスク低減手術の有無、術後療法等の調整方法などは研究により異なっており、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) 04 有害事象(害)／エビデンスの強さ(確実性)：C(弱)

1 編のシステマティックレビューの中で、乳房温存術後の放射線治療による皮膚・皮下組織障害、肺、骨に関する有害事象の比較について報告された⁽¹⁵⁾。散在性乳癌患者と比較して *BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者で有害事象の増加は観察されなかった。しかし、1 編のコホート研究⁽²⁾からの定性的システマティックレビューであり、エビデンスの強さは弱とした。

(5) 05 費用対効果(益)／患者の意向について検討した研究は存在しなかった。

(6) 06 患者の意向(益)／患者の意向について検討した研究は存在しなかった。

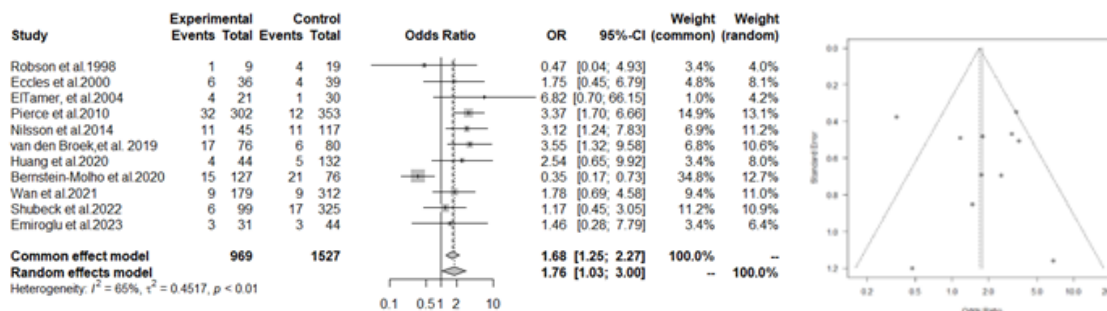
(7) 07 患者の満足度(益)／患者の満足度について検討した研究は存在しなかった。

次に、B「*BRCA* 病的バリエント保持者に対する乳房全切除群」との比較について示す。

(1) 01 温存乳房内再発率(害)／エビデンスの強さ(確実性)：A(強)

11 編のコホート研究からメタアナリシスを行った^(1, 3, 7, 14, 16-21)。今回のメタアナリシスでは、*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者において、乳房全切除術を選択した患者と比較し乳房温存術後の温存乳房内再発・局所再発は有意に高かった (RR 1.76, 95% CI 1.03-3.00)。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 ($I^2=65\%$)。また一部の文献には、germline mutation ではなくアシュケナージ系ユダヤ人における founder mutation に関して、腫瘍検体から抽出した DNA を解析した研究も含んでいる^(1, 7)。エビデンスの確実性は強とした。

B：温存乳房内再発率についてのメタアナリシス (対乳房切除)



1 (2) 02 対側乳癌発生率(害)/エビデンスの強さ(確実性) : C(弱)

2 5 編のコホート研究からメタアナリシスを行った^(14, 16, 17, 20, 22)。今回のメタアナリシスでは、
3 *BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者において、乳房全切除術を選択した患者と比較し乳房温存
4 術後の対側乳癌発生率に有意差は認めなかった (RR 2.08, 95% CI 0.65-6.64)。しかし、統計学的異質
5 性が高いことに注意が必要である (I²=78%)。5 編のコホート研究からのメタアナリシスであること
6 からエビデンスの確実性は弱とした。

7
8 (3) 03 全生存率(益)/エビデンスの強さ(確実性) : C(弱)

9 前回のガイドラインで抽出された 3 編のコホート研究に、新たな 2 編の研究を加えた、5 編のコホー
10 ト研究からメタアナリシスを行った^(17, 19-22)。今回のメタアナリシスでは、*BRCA1/2* 生殖細胞病的バ
11 リエント保持患者において、乳房全切除術を選択した患者と比較し乳房温存術後の全生存率に有意差は
12 認めなかった (RR 1.08, 95% CI 0.78-1.48)。なお I²=6%であり、統計学的異質性は低いと考えられる。
13 しかし、出版バイアスが疑われること、5 編のコホート研究からのメタアナリシスであることからエビ
14 デンスの確実性は弱とした。

15
16 (4) 04 有害事象(害)/患者の有害事象について検討した研究は存在しなかった。

17
18 (5) 05 費用対効果(益)/患者の費用対効果について検討した研究は存在しなかった。

19
20 (6) 06 患者の意向(益)/患者の意向について検討した研究は存在しなかった。

21
22 (7) 07 患者の満足度(益)/患者の満足度について検討した研究は存在しなかった。

23
24 5) システマティックレビューのまとめ

25 (1) 益のまとめ

26 今回おこなったシステマティックレビューでは、*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者におい
27 て、散在性乳癌患者と比較して乳房温存術後の全生存率に有意差を認めなかったが、研究によって患
28 者背景に偏りがみられた。*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者における研究のメタアナリシス
29 では、乳房全切除術を選択した患者と比較し乳房温存術後の全生存率に有意差は認めなかった。費用
30 対効果、患者の意向、患者満足度に関する研究は存在しなかった。

31
32 (2) 害のまとめ

33 今回のメタアナリシスでは、*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者において、散在性乳癌患者
34 と比較して、乳房温存術後の温存乳房内再発、および対側乳癌発生率は有意に高かった。また、
35 *BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者において、乳房全切除術を選択した患者と比較し乳房温存
36 術後の温存乳房内再発・局所再発率は有意に高かった。有害事象に関する研究では、1 編のコホート研

1 究で、放射線後有害事象について *BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者と散発性乳癌患者で比較
2 し、発症率に有意差はみられなかった。

4 システマティックレビューの総括

5 今回のガイドライン作製におけるメタアナリシスでは、*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエント保持患者
6 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リスクが約 1.6 倍と有意に高
7 かった。しかし、全生存率に有意な差は認められないことから、*BRCA1/2* 生殖細胞病的バリエントを
8 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つながる結果は得られなかった。費用対効果、
9 患者の意向や価値観、満足度を反映する研究の採用論文がなく、「乳房が温存されることに対する価値
10 観」や「温存乳房への再発への恐怖・ストレス」等はエビデンスから検討することができず、今後の
11 検討課題であると考えられた。

12 システマティックレビューで得られたエビデンスに関する注意点など

13 *BRCA1/2* 病的バリエント保持者の診断方法、比較対象である散発性乳癌患者の選択方法、群間での
14 腫瘍径、ステージやサブタイプ、術後治療での調節方法などは論文で異なっている。また、リスク低
15 減手術の有無を記載している論文は少ない。「同側乳房内再発」や「局所再発」の定義を記載していな
16 い論文や、イベント数の少ない研究も含んでいることに注意を要する。また一部の文献には、germline
17 mutation ではなくアッシュケナージ系ユダヤ人における founder mutation に関して、腫瘍検体から抽出
18 した DNA を解析した研究も含まれている。

20 6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

21 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
22 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。COI
23 による投票棄権の基準日に基づく自己申告の結果、経済的・アカデミック COI による深刻な影響はない
24 と判断し、全員が議論および投票に参加した。

25 推奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワーク
26 を記入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち 12 名
27 が参加した。

29 (1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			1 2		

30 背景の通り、乳房温存療法が可能な早期乳癌患者が術式選択を行う際、*BRCA1/2* 病的バリエントの
31 有無にかかわらず、悩むことが多い。特に *BRCA1/2* 病的バリエント保持者にとって、そのリスクから
32 術式選択の際に考えておかねばならないことが多いことから、この臨床課題を検討することは、納得
33 のいく意思決定を安心して行っていくために重要であると考えられた。

34

1 (2) 介入の望ましい効果

2 A:

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
	2	10			

3 B:

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
	1	11			

4 本 CQ における, 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, B「BRCA 病的バリエ
5 アント保持者に対する乳房全切除群」との比較について, システマティックレビューの結果について
6 議論がなされた。臨床上, 乳房温存療法後の乳房に再度乳癌が発生した場合, 局所再発なのか新規の
7 乳癌が発生したのか, 厳密に判断することはできない。そのうえで全生存率の差が認められなかった
8 ことから, 再度乳癌が発生したことによる予後の差はないと考えられることは介入を選択する際の望
9 ましい効果であるという意見や, 乳癌の全生存率についてレビューされた論文の中央観察期間が短い
10 (5~6 年) ことから結果の解釈には注意が必要であるという意見などがあつた。

11

12 (3) 介入の望ましくない効果

13 A

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
10	2				

14 B

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
12					

15 本 CQ における, 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, B「BRCA 病的バリエ
16 アント保持者に対する乳房全切除群」との比較について, システマティックレビューの害のアウトカ
17 ムについて議論がなされた。A に関してのメタアナリシスの結果から, 散在性乳癌患者と比較して乳
18 房温存術後の温存乳房内再発は有意に高かつた (RR 1.64, 95% CI 1.27-2.11)。B に関してのメタアナ
19 リシスの結果から, BRCA1/2 生殖細胞病的バリエント保持患者において, 乳房全切除術を選択した患
20 者と比較し乳房温存術後の温存乳房内再発・局所再発は有意に高かつた (RR 1.76, 95% CI 1.03-3.00)。
21 B については前版以降新たな報告が増えており, 患者や医療従事者にとって重要であると考えられ,
22 検討が重ねられていることが推察されるという意見があつた。

23

24

25

26

27

28

1 (4) エビデンスの確実性

2 A

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
	3	9		

3 B

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
	2	10		

4 本推奨決定の方法である GRADE 方式では、重要なアウトカムのエビデンスの確実性のうち最も弱
5 いところに合わせて考えられることから、A、B ともにシステマティックレビューの結果から単純にあ
6 てがって考えると“弱”となる。しかしながら、本領域では RCT など高いエビデンスの創出が困難であ
7 るなかで、システマティックレビューにおいてメタアナリシスで相対リスクを示せるほどに研究結果
8 が蓄積された臨床課題である。介入の望ましくない効果についての議論や投票結果も踏まえ、エビデ
9 ンスの確実性について改めて議論がなされた。

10

11 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつき あり	重要な不確実性またはばらつき の可能性あり	重要な不確実性またはばらつき はおそらくなし	重要な不確実性またはばらつき はなし
7	5		

12 患者の価値観については、患者個人、また同じ患者でもライフステージによってとらえ方にはば
13 らつきが大きいであろうという意見が大半であり、それらを示すエビデンスがないというところで“可
14 能性あり”とするか、“あり”とするかという議論がなされた。

15

16 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそ らく優位	介入も比較対照 もいずれも優位 でない	おそらく介入が 優位	介入が優位	さまざま	わからない
	12					

17 望ましくない効果として、散在性乳癌に対し明らかに温存乳房内再発率が高いことが明らかであり、
18 また新たな乳癌が発生した場合に乳房再建の合併症リスクや整容性の問題、また再度薬物療法も含め
19 て治療を行うことから、望ましくない効果は大きいと考えられるという意見があった。一方で全生存
20 率についての有意差は認められておらず、乳房温存療法の整容性や QOL、乳房喪失感の少なさ、また
21 患者の意向や満足度なども考えると温存療法を選択することの心理的な効果について、望ましい効果
22 は中等度であると考えられるという意見もあった。これらのバランスから、比較対象が“おそらく優位”
23 であるという議論がなされた。

24

25

26

1 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						1 2

2
3 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		1 1	1		

4 望ましくない効果を十分に理解したうえで、“乳房を温存する”を希望する場合、妥当だと考え”はい
5 “とするという意見や、患者・パートナー・関係する医療者の間で価値判断に違いがあることが考えら
6 れ、利害関係者が全員一致で容認できない場合も存在すると考えられるため”おそらく“としたという意
7 見があった。また、温存乳房内の再発の診断や治療が遅れる可能性について慎重な判断が求められる
8 という意見や、温存乳房内再発率は患者個人の確率は不明であり、生存率に影響しないのであれば要
9 因出来ない理由はないという意見もあった。

10
11 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		1 0	2		

12 乳房温存療法は標準的な術式であるため、“はい”とするという意見があった。一方で遺伝カウンセリ
13 ングやフォロー体制が全国くまなく出来るとは限らないことや、本介入に関して前述のバックグラ
14 ンドとなるデータを熟知したうえで実行すべき点本介入に関して前述のバックグラウンドとなるデータを
15 熟知したうえで実行すべきであるという点を重視した場合、必ずしもすべての病院で提供できる状況
16 ではないと考え“おそらく、はい”とした、いう意見もあった。

17
18 本推奨決定に至るまでの議論のまとめ

19 介入の望ましい効果・望ましくない効果など、システマティックレビューの解釈について行われた
20 議論のなかでも、もっとも重要であると考えられたのは、「患者の価値観によって、望ましい効果や望
21 ましくない効果自体も、程度の受け止め方は大きく異なるであろう」という点であった。

22 乳房温存療法を受けた患者がその後自身の選択についてどう考えているのか、患者の意向や満足度、
23 新たな乳癌に対する不安なども含めて、価値観に関する研究は残念ながら認められなかった。そして
24 温存乳房内に再度乳癌が発生した場合、一般的に放射線治療後であることから、乳房再建を伴う乳房
25 切除の整容性や安全性を考えたときに、初回から乳房再建を伴う乳房切除を行った場合との差は実臨
26 床では多く経験されることである。

27 それら様々な点を踏まえ、温存乳房内に再度乳癌が発生した場合の手術や薬物療法、それらが与え
28 る仕事や日常生活への影響、そして自身の心的負担もふくめて考えたときに、患者自身がどこまでを
29 許容するのかは、患者個々人でそれぞれにばらつきがあり、そして同じ患者であっても、ライフステ

1 ージや人生観によっても変わっていくと考えられる。

2 また全生存率や温存乳房内再発率などの観察期間についても、どの程度の観察期間で、どの程度の
3 相対リスクであれば許容範囲と考えるのかについては、それこそ患者それぞれに大きく異なると考えら
4 れる。システマティックレビュー結果や本推奨決定に至るこれらの議論を十分理解し、患者と医療従
5 事者の間でリスクコミュニケーションを行っていくことが必要であり、本ガイドラインを実臨床に実
6 装していくために最も重要であると考えられた。

7 十分な SDM のうえで患者が温存療法を選択する場合、安易に否定されるべきではなく、その選択は
8 容認されるという議論がなされた。一方で実行可能性について、本推奨決定に至るこれらの議論を踏
9 まえた SDM がどの施設でも行えるかという点で、医療従事者と経験者双方から現段階では難しいとい
10 う意見で一致した。BRCA 病的バリエーションであることが分かっている乳癌患者が、現在罹患している
11 乳癌の治療だけでなく、将来の発癌リスクまで考えたうえで目の前の乳癌治療を選択していく際には、
12 患者と医療従事者の十分な SDM がなされる必要性があり、その普及・均てん化に課題があると考えら
13 れた。

14

15 **(10) 推奨のタイプ**

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
	1 2			

16

17 **7) 関連ガイドラインにおける記載**

18 Management of Hereditary Breast Cancer: ASCO-ASTRO-SSO guideline 2020²³⁾では、その
19 recommendation 1.1 として、BRCA 病的バリエーションであることを理由に、温存療法が可能な患者を適
20 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
21 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
22 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。NCCN
23 guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic 2024 第3版²⁴⁾
24 では、予後に関してのエビデンスが混在しており、散発性乳癌と比較して BRCA 病的バリエーションを有
25 する乳癌患者は予後不良であると結論づけるには至らないと議論されている。併せて、遺伝子検査の
26 前の十分な心理学的アセスメントとサポート、教育と十分な情報提供、そして遺伝子検査を受けるこ
27 とへの十分な議論が必要であると記載されている。また、NCCN guidelines: Breast cancer 2024 第1版
28 ²⁵⁾でも、手術に先駆けて十分なカウンセリングが必要であると記載されている。国内の乳癌診療ガイ
29 ドライン 2022 年版では、BRCA1/2 病的バリエーション保持者において、温存乳房内再発率は有意に高く、
30 この傾向は観察期間が長期になるほど明確になることが示されており、

31 乳癌患者が乳房温存療法を強く希望する場合以外は、BRCA 病的バリエーションを有する乳癌患者に対
32 し、乳房温存療法は行わないことを弱く推奨するとされている。

33

1 8) 今後の課題

2 (1) 研究課題

3 *BRCA* 病的バリエントを保持する乳癌患者が、乳房温存療法を受けた場合、そして両側の乳房切除
4 を受けた場合、その選択を自身でどう思っているのか、短期的・長期的な満足度や新たな発癌に対す
5 る不安も含めて、患者の価値観に対する研究が必要であると考えられる。また本ガイドラインの実臨
6 床への実装を考えたとき、納得のいく意思決定を行うための患者-医療従事者間の十分な SDM が必要
7 であり、その際に配慮されるべき点についても検討・整理がなされる必要がある。これらの SDM は本
8 来特化した施設のみが必要ということではなく、乳がん治療を行う施設に広く一般的に浸透する必要
9 があることから、その啓発・普及を国内でどう進めて行くかということも研究課題であると考えられ
10 た。

12 (2) モニタリング

13 *BRCA* 病的バリエント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
14 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。

16 9) 外部評価結果の反映

17 バブリックコメント・外部評価後に記載予定

19 【主な検索キーワード】

20 “BRCA” “hereditary breast” “inhereditary breast” “genetic” “familial”
21 “mutation” “breast cancer” “Breast Neoplasms” “neoplastic syndromes” “Mastectomy” “conserving surgery”

23 【参考文献】

- 24 1. Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Rajan P, et al. BRCA-associated breast cancer in young women.
25 J Clin Oncol. 1998;16(5):1642-9.
- 26 2. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, Eisen A, Dawson L, et al. Effect of radiotherapy after breast-
27 conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. J Clin Oncol.
28 2000;18(19):3360-9.
- 29 3. Eccles D, Simmonds P, Goddard J, Coultas M, Hodgson S, Lalloo F, et al. Familial breast cancer: an investigation
30 into the outcome of treatment for early stage disease. Fam Cancer. 2001;1(2):65-72.
- 31 4. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-
32 onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet. 2002;359(9316):1471-7.
- 33 5. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following
34 breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant
35 treatment. Breast Cancer Res. 2004;6(1):R8-r17.
- 36 6. Seynaeve C, Verhoog LC, van de Bosch LM, van Geel AN, Menke-Pluymers M, Meijers-Heijboer EJ, et al. Ipsilateral

- 1 breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*.
2 2004;40(8):1150-8.
- 3 7. El-Tamer M, Russo D, Troxel A, Bernardino LP, Mazziotta R, Estabrook A, et al. Survival and recurrence after breast
4 cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(2):157-64.
- 5 8. Pierce LJ, Levin AM, Rebbek TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of
6 breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*.
7 2006;24(16):2437-43.
- 8 9. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, Botteri E, Rotmensz N, Sagona A, et al. Breast-conserving surgery in
9 BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3380-7.
- 10 10. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, et al. Is the breast-conserving
11 treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the
12 literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(1):119-26.
- 13 11. Yoon KH, Chae S, Kang E, Shin HC, Kim JH, Kim IA, et al. Contralateral Breast Cancer and Ipsilateral Breast Tumor
14 Recurrence in BRCA1/2 Carriers and Non-Carriers at High-Risk of Hereditary Breast Cancer. *J Breast Cancer*.
15 2019;22(4):587-98.
- 16 12. Cao W, Xie Y, He Y, Li J, Wang T, Fan Z, et al. Risk of ipsilateral breast tumor recurrence in primary invasive breast
17 cancer following breast-conserving surgery with BRCA1 and BRCA2 mutation in China. *Breast Cancer Res Treat*.
18 2019;175(3):749-54.
- 19 13. Ye F, Huang L, Lang G, Hu X, Di G, Shao Z, et al. Outcomes and risk of subsequent breast events in breast-
20 conserving surgery patients with BRCA1 and BRCA2 mutation. *Cancer Med*. 2020;9(5):1903-10.
- 21 14. Wan Q, Su L, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, et al. Comparison of Survival After Breast-Conserving Therapy vs
22 Mastectomy Among Patients With or Without the BRCA1/2 Variant in a Large Series of Unselected Chinese
23 Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216259.
- 24 15. Co M, Liu T, Leung J, Li CH, Tse T, Wong M, et al. Breast Conserving Surgery for BRCA Mutation Carriers-A
25 Systematic Review. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(3):e244-e50.
- 26 16. Emiroglu S, Özkurt E, Cabioğlu N, Igci A, Saip P, Yazici H, et al. Is Breast Conserving Surgery Efficacious in Breast
27 Cancer Patients with BRCA1 or BRCA2 Germline Mutation? *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023;15:163-73.
- 28 17. Shubeck S, Sevilimedu V, Berger E, Robson M, Heerdt AS, Pilewskie ML. Comparison of Outcomes Between BRCA
29 Pathogenic Variant Carriers Undergoing Breast-Conserving Surgery Versus Mastectomy. *Ann Surg Oncol*.
30 2022;29(8):4706-13.
- 31 18. Huang X, Cai XY, Liu JQ, Hao WW, Zhou YD, Wang X, et al. Breast-conserving therapy is safe both within
32 BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers with breast cancer in the Chinese population. *Gland Surg*.
33 2020;9(3):775-87.
- 34 19. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Oldenburg HSA, Rutgers EJ, Russell NS, et al. Prognostic Impact of
35 Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy of BRCA1/2 Mutation Carriers Compared With Noncarriers in a
36 Consecutive Series of Young Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2019;270(2):364-72.

- 1 20. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, Johannsson OT, Borg A, Henriksson K, et al. High risk of in-breast tumor
2 recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(3):571-8.
- 3 21. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2
4 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. Breast Cancer Res
5 Treat. 2010;121(2):389-98.
- 6 22. Bernstein-Molho R, Laitman Y, Galper S, Jacobson G, Boursi B, Gal-Yam EN, et al. Locoregional Treatments and
7 Ipsilateral Breast Cancer Recurrence Rates in BRCA1/2 Mutation Carriers. Int J Radiat Oncol Biol Phys.
8 2021;109(5):1332-40.
- 9 23. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation
10 Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. JCO 38:2028-2106.2020
- 11 24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment:
12 Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2024 - February 12, 2024
- 13 25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2024 - January 25,
14 2024

15
16 **【参考資料】**

17 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidene to deision フレームワーク（ホーム
18 ページに掲載予定）

19

1 乳癌 CQ4

2 *BRCA* 病的バリエント保持者には造影乳房 MRI を用いたサーベイラ 3 ンスが推奨されるか？

推 奨

BRCA 病的バリエント保持者に対し造影乳房 MRI を用いたサーベイランス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の推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：100% (12/12 名)

5 <<推奨の解説>>

BRCA 病的バリエント保持者に対し、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ている。ただし、乳癌および卵巣癌未発症の *BRCA* 病的バリエント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。造影乳房 MRI に十分な知識を有する専門医が在籍し、MRI ガイド下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。

6 1) 本 CQ の背景

7 *BRCA* 病的バリエント保持者における乳癌発症率は高く、リスク低減乳房切除術が選択されなかつ
8 た際には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造影乳房 MRI の診断
9 能が高く、欧米では乳癌発症ハイリスク群に対しての造影乳房 MRI によるサーベイランスが行われて
10 いる。

11 乳癌・卵巣癌既発症の HBOC 患者に対しては造影乳房 MRI によるサーベイランスが保険適用であ
12 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
13 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
14 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。

15 乳癌の既発症者と乳癌未発症者では、新規の乳癌発症頻度が異なる可能性や、価値観の違いがあり
16 得る。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造影乳房 MRI によ
17 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。一方で、サーベイランス
18 は *BRCA* 病的バリエント保持者に対して既発症者・未発症者ともハイリスク群として行われ、システ
19 マティックレビューも独立には行うことができないため、1つの CQ として取り上げることとなった。

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) 採択された論文

「感度」「偽陽性率」「全生存率」「副作用」については、観察研究 19 編を選択、「費用対効果」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) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 感度

エビデンスの確実性：A(強)

MRI を含む検査方法での乳癌検出感度が（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¹⁻¹¹。*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

エビデンスの確実性：A(強)

MRI を含むサーベイランスの偽陽性率は 1 編のみ 45%、あとは 10%未満と示されており¹⁻⁹、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

エビデンスの確実性：B(中)

5 編の観察研究¹²⁻¹⁶で MRI を含むサーベイランスの生存率が示されていた。MRI を含むサーベイランスと MRI を含まないサーベイランスの 10 年生存率の比較では、それぞれ 95.3% vs. 87.7%¹²、100% vs. 85.5%¹⁴、90.1% vs. 87.0%¹⁵であった。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

エビデンスの確実性：B(中)

副作用については、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曝による乳がん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

1 る比較の上では乳癌発症リスクの有意差は認めていないが、30 歳以前よりマンモグラフィを毎年受け
2 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。

3 研究数が少ないことや、被曝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イアス
4 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。

6 (5) 費用対効果

エビデンスの確実性：B(中)

5
6 費用対効果については、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て life
7 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
8 *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²⁰⁻²¹。欧米と日本とで医療の費用が
9 異なるため、欧米のデータを日本に適応することはできず、エビデンスの確実性は中程度とした。

6 (6) 患者の意向

エビデンスの確実性：B(中)

10
11 患者の意向については MRI による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
12 QOL に対して、明らかな負の影響は認められないと考えられた²²⁻²⁵。*BRCA* 変異保持者を含む乳がん
13 高リスク者を対象とする報告や、乳がん既発症者や未発症者の両方を含む報告があり、エビデンスの
14 確実性は中程度とした。

5) システマティックレビューのまとめ

15
16 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
17 の確実性は強）、全生存率は高く（エビデンスの確実性は中程度）、偽陽性率については顕著な差はな
18 い（エビデンスの確実性は強）と考えられた。有害事象、費用対効果、患者の意向については、い
19 ずれも明らかな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）。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

20
21 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領
22 域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推奨
23 決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記入
24 して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員の全員が参加した。

(1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		1	11		

25
26
27
28
29
30
31
32
33 委員の意見はほぼ「はい」で統一された結果となった。定性的 SR に記載された「日本の医療費抑制

1 に貢献する」かどうかは視点によって異なる可能性があり，ここでの議論からは外して考えることと
 2 なった。造影乳房 MRI によるサーベイランスはすでに行われており，重要な課題であるという共通の
 3 認識があった。

4

5 **(2) 介入の望ましい効果**

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
			12		

6 委員の意見は「大きい」で統一された結果となった。今回は発症者，未発症者とも含めた CQ とす
 7 る方針となったが，リサーチエビデンスとして得られている結果はほとんどがこれらを含めたもので
 8 あり，新たな乳癌の検出には再発病変も含まれている可能性があることが議論された。病変の検出感
 9 度だけでなく，生存率の改善も期待されることから，介入の望ましい効果は大きいと考えられた。

10

11 **(3) 介入の望ましくない効果**

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
		12			

12 委員の意見は「小さい」で統一された結果となった。議論の中では，偽陽性はそれほど多くないとい
 13 うことで容認できること，MRI は日常の診療で用いられていて患者にとっても許容しやすいこと，
 14 造影剤の使用による副作用の可能性については通常の診療において同意を取得の上で用いられている
 15 ことから許容できる，といった意見があった。

16

17 **(4) エビデンスの確実性**

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
		12		

18 委員の意見は「小さい」で統一された結果となった。議論においては造影 MRI による感度が高いこ
 19 とは明らかであるが，生命予後のエビデンスにおいてはマンモグラフィだけの検診と比べた場合にど
 20 れだけの違いが得られるのかなどさらなる研究結果が求められるという意見があった。対象となった
 21 研究は全て造影剤を用いたものであり，非造影でのエビデンスは得られていないことから，現時点で
 22 は造影剤を用いることが必要であることを明確に伝えるべきという意見があった。

23

24 **(5) 患者の価値観**

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
		8	4

25 重要な不確実性またはばらつきはなし，あるいはおそらくなしという投票結果となった。患者の

1 価値観においては副作用をどの程度重視するかと、費用負担に重きを置くかによって考え方が異なり、
2 それらを患者が「重要」と考えるかどうかで変わるかもしれないという議論があった。

3

4 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			2	10		

5 委員の意見はほぼ「介入が優位」で統一された結果となった。議論の中では MRI を用いた場合と用
6 いなかった場合の比較であること、新しいエビデンスが得られていることを重視するといった意見が
7 あった。

8

9 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
			12			

10 委員の意見は「おそらく介入が優位」で統一された結果となった。議論の中では、海外でのエビデ
11 ンスは示されているが、日本では十分なエビデンスがないという意見があった。また、BRCA1と
12 BRCA2での違いが存在する可能性もあるという意見もあった。

13

14 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		12			

15 委員の意見は「おそらくはい」で統一された結果となった。議論においては、未発症者と発症者に
16 おける捉え方の違いや、保険適応の違いがあり得ると考えられた。また、施設によっては造影 MRI が
17 いつでもできる体制とは限らないことや、MRI 検出病変に対してのアプローチについても様々である
18 ことが意見としてあった。

19

20 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		12			

21 委員の意見は「おそらくはい」で統一された結果となった。乳房 MRI 検査マニュアルが発刊される
22 など体制整備にむけた取組みが行われているものの、施設連携や検査方法、読影体制の充実といった
23 課題が残されていること、未発症の際に自費で検査を受けなければならない問題があることが共有さ
24 れた。

1 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			12	

2 各検討項目の議論を踏まえたうえで、当該介入については推奨されるものであることが議論された。
3 ただし、造影乳房 MRI に十分な知識を有する専門医が在籍し、MRI ガイド下生検可能施設との連携が
4 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
5 を条件として行うことが望まれることが共有された。

6
7 7) 関連ガイドラインにおける記載

8 日本乳癌学会編 乳癌診療ガイドライン 2022 年版²⁶⁾では、「CQ2. *BRCA* 病的バリエント保持者に
9 対する乳癌サーベイランスには造影乳房 MRI が推奨されるか？」に対して、「造影乳房 MRI を用いた
10 サーベイランスを強く推奨する。〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：80% (39/49)〕」
11 としている。推奨におけるポイントとして、■十分な知識を有する専門医のもと、MRI ガイド下生検
12 可能施設との連携を有する施設での施行が望ましい。■乳癌・卵巣癌既発症の HBOC 患者に対しては
13 保険適用での MRI 検査が可能である。未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者においては現時点では自
14 費診療となるため、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
15 することが望ましい。としている。

16 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン²⁷⁾では、*BRCA* 病的バリエント保
17 持者や家族歴から考えられる乳癌発症の生涯リスクが 20%を超える者に対しての検査の推奨として、
18 年 1 回のマンモグラフィ（トモシンセシスを含む）を家族の乳癌発症年齢の 10 年前から（ただし 30
19 歳未満では行わない）あるいは 40 歳から行うことと、年 1 回の造影乳房 MRI 検査を家族の乳癌発
20 症年齢の 10 年前（ただし 25 歳未満では行わない）あるいは 40 歳から行うことを推奨している。造影
21 乳房 MRI の施行ができない場合には、造影マンモグラフィや乳房核医学検査を代替として行うことを
22 推奨し、これらいずれの検査も受けられない場合には、乳房超音波を行うこととしている。

23 European Society for Medical Oncology のガイドライン²⁸⁾では、HBOC 患者に対して年 1 回の造影
24 乳房 MRI を最年少の罹患家族の 5 年前、または遅くとも 30 歳までに開始することを推奨している。
25 *BRCA1* 病的バリエント保持者においては 6 か月ごとのスクリーニングを推奨するが、MRI を 6 か月
26 ごとに行うのが困難な場合には超音波またはマンモグラフィで補うことができるとしている。

27
28 8) 今後の課題

29 (1) 研究課題

30 感度、全生存率、偽陽性率に関して、長期の観察期間の研究の結果が望まれる。

31
32 (2) モニタリング

33 わが国での造影乳房 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、

1 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
2 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
3 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。

4

5 9) 外部評価結果の反映

6 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

7

8 【主な検索キーワード】

9 造影乳房 MRI が可能 : BRCA, breast neoplasms, surveillance, MRI, cost, patient preference

10 造影乳房 MRI が不可能 : BRCA, breast neoplasms, surveillance, MRI, mammography,
11 tomosynthesis, ultrasonography, cost, patient preference

12

13 【参考文献】

14 1) Guindalini RSC, Zheng Y, Abe H, et al. Intensive surveillance with biannual dynamic contrast-enhanced magnetic
15 resonance imaging downstages breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Clin Cancer Res.* 2019 ; 25 (6) : 1786-
16 94. [PMID : 30154229]

17 2) Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the
18 importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of
19 patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33 (10) : 1128-35. [PMID : 25713430]

20 3) Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance
21 imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004 ; 292 (11) : 1317-25. [PMID :
22 15367553]

23 4) Bosse K, Graeser M, Goßmann A, et al. Supplemental screening ultrasound increases cancer detection yield in
24 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 ; 289 (3) : 663-70. [PMID : 24045978]

25 5) Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for
26 surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 (33) : 8469-76. [PMID :
27 16293877]

28 6) Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography
29 and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 ; 100 (1) : 109-19.
30 [PMID : 16791481]

31 7) Passaperuma K, Warner E, Causer PA, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in
32 women with BRCA mutations. *Br J Cancer.* 2012 ; 107 (1) : 24-30. [PMID : 22588560]

33 8) Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-
34 associated and familial cases : long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28
35 (36) : 5265-73. [PMID : 21079137]

36 9) Bick U, Engel C, Krug B, et al ; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GCHBOC) .

- 1 High-risk breast cancer surveillance with MRI : 10-year experience from the German consortium for hereditary
2 breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 ; 175 (1) : 217-28. [PMID : 30725383]
- 3 10) Cortesi L, Canossi B, Battista R, et al. Breast ultrasonography (BU) in the screening protocol for women at
4 hereditary-familial risk of breast cancer : has the time come to rethink the role of BU according to different risk
5 categories? *Int J Cancer.* 2019 ; 144 (5) : 1001-9. [PMID : 30098212]
- 6 11) Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-
7 associated breast cancer in a national prospective series. *Breast.* 2007 ; 16 (4) : 367-74. [PMID : 17317184]
- 8 12) Evans DG, Kesavan N, Lim Y, et al. MRI breast screening in high-risk women : cancer detection and survival
9 analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 ; 145 (3) : 663-72. [PMID : 24687378]
- 10 13) Chéreau E, Uzan C, Balleyguier C, et al. Characteristics, treatment, and outcome of breast cancers diagnosed in
11 BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers in intensive screening programs including magnetic resonance imaging.
12 *Clin Breast Cancer.* 2010 ; 10 (2) : 113-8. [PMID : 20299317]
- 13 14) Evans DG, Harkness EF, Howell A, et al. Intensive breast screening in BRCA2 mutation carriers is associated with
14 reduced breast cancer specific and all cause mortality. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016 ; 14 : 8. [PMID : 27087880]
- 15 15) Evan DG, Howell A, Gandhi A, et al. Breast cancer incidence and early diagnosis in a family history risk and
16 prevention clinic: 33-year experience in 14,311 women. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189 (3) :677-87. [PMID :
17 34312777]
- 18 16) Saule C, Menu-Hespel S, Carton M, et al. Prevalent versus incident breast cancers: benefits of clinical and
19 radiological monitoring in women with pathogenic BRCA1/2 variants. *Eur J Hum Genet.* 2022;30 (9) :1060-6.
20 [PMID : 35217802]
- 21 17) Giannakeas V, Lubinski J, Gronwald J, et al. Mammography screening and the risk of breast cancer in BRCA1 and
22 BRCA2 mutation carriers : a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 ; 147 (1) : 113-8. [PMID :
23 25082516]
- 24 18) Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, et al ; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Screening mammography
25 and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : a casecontrol study. *Lancet Oncol.* 2006 ; 7
26 (5) : 402-6. [PMID : 16648044]
- 27 19) Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al ; GENEPSO ; EMBRACE ; HEBON. Exposure to diagnostic radiation and
28 risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations : retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK) . *BMJ.*
29 2012 ; 345 : e5660. [PMID : 22956590]
- 30 20) Phi XA, Greuter MJW, Obdeijn IM, et al. Should women with a BRCA1/2 mutation aged 60 and older be offered
31 intensified breast cancer screening?-A cost-effectiveness analysis. *Breast.* 2019 ; 45 : 82-8. [PMID : 30904701]
- 32 21) Petelin L, Trainer AH, Mitchell G, et al. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk
33 management strategies in BRCA1/2 mutation carriers : a systematic review. *Genet Med.* 2018 ; 20 (10) : 1145-56.
34 [PMID : 29323669]
- 35 22) Spiegel TN, Esplen MJ, Hill KA, et al. Psychological impact of recall on women with BRCA mutations undergoing
36 MRI surveillance. *Breast.* 2011 ; 20 (5) : 424-30. [PMID : 21612928]

- 1 23) Rijnsburger AJ, Essink-Bot ML, van Dooren S, et al. Impact of screening for breast cancer in highrisk women on
2 health-related quality of life. Br J Cancer. 2004 ; 91 (1) : 69-76. [PMID : 15199386]
- 3 24) Essink-Bot ML, Rijnsburger AJ, van Dooren S, et al. Women’s acceptance of MRI in breast cancer surveillance
4 because of a familial or genetic predisposition. Breast. 2006 ; 15 (5) : 673-6. [PMID : 16556497]
- 5 25) O’Neill SM, Rubinstein WS, Sener SF, et al. Psychological impact of recall in high-risk breast MRI screening. Breast
6 Cancer Res Treat. 2009 ; 115 (2) : 365-71. [PMID : 18661230]
- 7 26) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編. 2022年版, 金原出版, 2022
- 8 27) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer
9 Screening and Diagnosis Version 3.2023. <https://www.nccn.org/> (アクセス日: 2024/03/19)
- 10 28) Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org.
11 Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice
12 Guideline. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):33-47. [PMID: 36307055.]

13

14 **【参考資料】**

15 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenece to deision フレームワーク（ホーム
16 ページに掲載予定）

17

1 乳癌 CQ5

2 **BRCA 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、新規乳癌発症予**
3 **防のためにタモキシフェン（TAM）は推奨されるか？**

推 奨

BRCA 病的バリエントを保持する乳癌患者に対し、新規乳癌発症予防のためにタモキシフェン（TAM）を投与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の推奨／エビデンスの確実性：弱／合意率：100%（11/11 名）

5 <<推奨の解説>>

システマティックレビューで参照したメタアナリシスの結果から、TAM 内服による対側乳癌予防の確実性は「弱」と言える。その一方で、有害事象については子宮内膜癌の発症に注意が必要であるものの望ましくない効果については中等度と言える。患者の価値観についての研究は存在しないものの、重要な不確実性またはばらつきの可能性ありと判断されており、実施に当たっては患者と医療者による協働意思決定が重要である。TAM は乳癌の術後治療として保険診療での処方が可能であるが、予防を目的とする投与については保険適応外であることに留意が必要である。

6 1) 本 CQ の背景

BRCA 病的バリエント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 病的バリエントを有さない場合と比較して多いことが示されている。タモキシフェン（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。...¹⁾

16 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。

20 3) 採択された論文

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 病的バリエント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) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 乳癌発症リスクの低減効果。

エビデンスの確実性：C(弱)

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。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

エビデンスの確実性：全生存率について検討した研究は存在しなかった。

(3) 合併症

エビデンスの確実性：C(弱)

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^[引用]。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。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) 費用対効果

エビデンスの確実性：費用について検討した研究は存在しなかった。

(5) 患者の意向

エビデンスの確実性：患者の意向について検討した研究は存在しなかった。

(6) 患者の満足度

エビデンスの確実性：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

(1) 益のまとめ

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。*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 によると *BRCA1* よりも *BRCA2* で HR0.73(0.4-1.15)で予防効果が高

1 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
2 性も示唆されたため分離したものも記載した。

3 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
4 ほう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
5 考える。

6

7 (2) 害のまとめ

8 副作用について、2 報の論文が参照された。いずれも *BRCA* 病的バリエントを有する患者のみを対
9 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-
10 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
11 等。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)。Cuzick J 2015,
12 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:
13 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
14 (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-
15 1.86), 一過性脳虚血発作 0.67 (0.40-1.12))。子宮内膜癌は全体では 1.45 (0.79-2.71, p= 0.19)と TAM
16 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
17 ((1.9 vs 1.1 per 10 000 women-years, Lancet 2011; 378: 771–84.) 同様であり注意を要する

18

19 6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

20 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
21 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。COI
22 による投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、COI により医師 1 名が投票を棄権したため 11 名によ
23 り投票が行われた。推奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が
24 EtD フレームワークを記入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加
25 対象委員のうち、12 名が参加した。

26

27 (1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		2	9		

28 委員の意見は「おそらく、はい」もしくは「おそらく、いいえ」であった。議論の中で、TAM によ
29 る乳癌発症率低減効果の有無はリスク低減手術、乳房サーベイランスに次ぐ第 3 の乳房マネージメン
30 ト法として重要であるとの指摘がなされた。リスク低減手術よりも当事者にとって取り入れやすい治
31 療法であるとの指摘もなされ、参加者全員がリスク低減手術が優先されるものの、ほかの選択肢とし
32 て重要であるとの認識を持った。

33

34

1 (2) 介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
		5	6		

2 望ましい効果が大きいと考える委員が多い一方、中等度であるとの意見も少なくなかった。TAM の
3 内服により MRI サーベイランスが不要になるかなど、他のマネジメントの代替になるかが不明であ
4 るとの指摘がなされた。投与期間について確立されていないこと、RRM という確実性の高い治療があ
5 ることの指摘がなされた。その一方、予防効果が高いことが示されているので望ましい効果は大きい
6 と判断するとの意見が出された。今後は *BRCA1/2* による効果の違いや、投与量、期間について検証す
7 べきとの認識が共有された。

8

9 (3) 介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	9	2			

10 TAM は既に乳がん治療薬として広く使われており、望ましくない効果としては中が大勢を占めた。
11 有害事象が起きることは確かであり、頻度は高くないものの子宮内膜がんなどリスクの高い有害事象
12 もあることが指摘された。

13

14 (4) エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
	11			

15 メタ解析が 1 報存在するものの観察研究を用いたものであり、エビデンスの確実性は「弱」で全委
16 員の認識が共通であった。本 CQ に対する研究が少ないことが共有された。

17

18 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	8	3	

19 患者の価値観については重要な不確実性またはばらつきの可能性ありが多数を占めた。RRM 希望の
20 有無によって TAM に対する価値観はことなると予測されることが指摘された。データが少なく価値観
21 への判断はばらつきが生じる可能性があるものの、メタアナリシスがあること、内服薬であり当事者
22 には参加しやすい治療であることが指摘された。

23

24

25

1 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			11			

2 おそらく介入が優位，で全員が一致した。日本人のエビデンスがないことが指摘された。BRCA2 に
3 おける発症予防の根拠が強いこと，RRM を希望しない場合に発症予防につながることから，おそらく
4 介入が優位であるとの指摘がなされた。

5

6 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						11

7 費用対効果についての採用研究がないことが共有された。

8

9 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		11			

10 容認性は全員がおそらく、はいと回答した。費用は安価で全国で入手可能，副作用についても予測
11 可能なものが多いため容認性が高いことが指摘された。一方で，至適投与期間や投与量について確立
12 していないことが改めて指摘された。

13

14 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		9	2		

15 実行可能性はおそらく、はい，ならびにはいを全員が選択した。TAM は乳癌を適応症として承認さ
16 れている薬剤であるため，乳癌術後治療としての投与は保険診療内で実施されるため実行可能性は高
17 いと考えられた。その一方で，予防を目的としての処方保険適応外となることに注意が必要である
18 ことが指摘された。

19

20 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			11	

21 上記各検討項目の議論を踏まえた上で，全員が当該介入の条件付きの推奨を選択した。TAM はすで

1 に広く使われている薬剤であること、エビデンスは観察研究のみであるものの *BRCA2* ではその効果が
2 十分に期待できること、副作用についても十分広くしされている薬剤であることが指摘された。RRM
3 など他のリスク低減手段を選択しない場合の代替手段として重要な治療であるとの認識がなされた。
4 一方、今回参照した研究は *BRCA1* と *BRCA2* を分けておらず、今後の研究においてはそれぞれの遺伝
5 子ごとに検討する必要があるとの共通認識がなされた。

7) 関連ガイドラインにおける記載

8 ASCO の乳癌リスク低減のための内分泌療法ガイドラインでは、乳癌発症高リスクの場合（家族歴や
9 良性乳腺疾患罹患歴など）に化学予防が推奨されている。TAM 20mg 5 年間の内服が標準的な投与法と
10 して推奨されているものの、非浸潤癌を有する患者を対象とした臨床試験の結果から、それらの患者に
11 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^[10]。なお、ASCO の遺伝性
12 乳癌マネジメントガイドラインでは、内分泌療法を用いた化学予防については言及がない^[11]。ESMO
13 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 TAM の内服により対
14 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等が指摘されている。そのため、対側
15 リスク低減手術 (CRRM) を希望しない患者や耐術能がない患者に限定して、TAM の予防内服を検討す
16 べきとされている^[12]。NCCN のガイドラインでは、*BRCA* 病的バリエント保持者に対する TAM 投与
17 は他の乳癌ハイリスク因子と比較して十分な研究がされておらず、限定的な後ろ向き研究からは
18 *BRCA2* 病的バリエント保持者でより高いリスク低減効果が期待するという記載にとどまっている
19 ^[13]。

20 本 CQ の問いの如く *BRCA* 病的バリエント保持者における化学予防の有用性は、TAM に着目した研
21 究が多い中で、アロマターゼ阻害薬 (AI) の有用性が示唆される結果が 2022 年に新たに報告された。
22 *BRCA* 遺伝学的検査が行われたエストロゲン受容体陽性乳癌患者 935 例を対象とした観察研究におい
23 て、*BRCA* と AI の内服に交互作用はなく ($p=0.25$)、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者に関わらず、AI
24 内服により CBC 発症を低減しうることが示された (HR: 0.46 (95%CI: 0.26-0.79))^[7]。今後、TAM 以外
25 の予防的内分泌療法についても、エビデンスの蓄積が期待される。

8) 今後の課題

(1) 研究課題

29 本 CQ のシステマティックレビューを行う過程で、旧版と比較して新たなエビデンスは抽出されず、
30 本 CQ における臨床試験の難しさが明らかとなった。乳癌既発症者に対する TAM 投与の有効性を検
31 証する臨床試験は実施されていない。一方で、未発症者に対する予防に関する臨床試験は国内外で実
32 施されている。国外では *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
33 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04711109>) が、国内では *BRCA2* 病的バリエント 保持者を対
34 象としてタモキシフェン投与、MRI サーベイランス、リキッドバイオプシーを行う試験
35 (<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200222>) が実施されている。*BRCA1* と *BRCA2* では発症
36 する乳癌のサブタイプが異なり、今後も *BRCA1* と *BRCA2* に分けた化学予防の開発が必要である。

1 本 CQ では TAM の対側乳癌予防の意義について検討した。TAM は乳癌の術後治療としてサブタイプ
2 を問わず保険診療での処方が可能であるが、予防を目的として投与する場合は保険適応外となること
3 に留意が必要である。

4 5 (2) モニタリング

6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 ~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
13 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
14 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
15 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
16 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。

17 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
18 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
19 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
20 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。

21 22 9) 外部評価結果の反映

23 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

24 25 【主な検索キーワード】

26 BRCA・Tamoxifen・chemoprevention・adverse event・cost・patient preference・patient satisfaction

27 28 【参考文献】

- 29 1. Narod, S.A., et al., Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a
30 case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet, 2000. 356(9245): p. 1876-81.
- 31 2. Metcalfe, K., et al., Contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. J Clin Oncol, 2004. 22(12):
32 p. 2328-35.
- 33 3. Xu, L., et al., Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in *BRCA1*
34 and *BRCA2*: a meta-analysis. Breast Cancer, 2015. 22(4): p. 327-34.
- 35 4. Phillips, K.A., et al., Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. J
36 Clin Oncol, 2013. 31(25): p. 3091-9.

- 1 5. Reding, K.W., et al., Adjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a
2 population-based study of risk of contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 123(2): p. 491-8.
- 3 6. Gronwald, J., et al., Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2
4 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. 146(2): p. 421-7.
- 5 7. Nemati Shafaei, M., et al., Aromatase inhibitors and contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Breast
6 Cancer Res Treat*, 2022. 196(1): p. 143-152.
- 7 8. Fisher, B., et al., Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant
8 Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(22): p. 1652-62.
- 9 9. Cuzick, J., et al., Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast
10 cancer prevention trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(1): p. 67-75.
- 11 10. Fabian, C.J., K. Visvanathan, and M.R. Somerfield, Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction:
12 ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of Oncology Practice*, 2019. 15(11): p. 607-610.
- 13 11. Tung, N.M., et al., Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American
14 Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2020.
15 38(18): p. 2080-2106.
- 16 12. Sessa, C., et al., Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO
17 Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*, 2023. 34(1): p. 33-47.
- 18 13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Breast cancer risk reduction, ver1.
19 2023.

20

21 **【参考資料】**

22 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidene to deision フレームワーク（ホーム
23 ページに掲載予定）

24

1 乳癌 CQ6

2 BRCA 病的バリエントを保持する転移再発乳癌に対し、プラチナ製剤 3 の投与は推奨されるか？

4

推 奨
BRCA 病的バリエントを有する転移再発乳癌に対し、プラチナ製剤の投与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の推奨／エビデンスの確実性：弱または非常に弱／ 合意率：100%（10/10 名）

5

《推奨の解説》

BRCA 病的バリエントを有する転移再発乳癌患者を対象とした臨床は存在せず、直接性の高いエビデンスは乏しいものの、これまでの研究のサブグループ解析からは無増悪生存期間（PFS）や奏効割合（ORR）が改善される可能性が示唆されている。海外ガイドライン（NCCN, ASCO）では推奨されていることを考慮した推奨決定となっているが、日本における保険診療での使用は限られていることは診療上の障壁となっている。

6

7 1) 本 CQ の背景

8 BRCA 病的バリエントを保持する転移再発乳癌患者に対して、プラチナ製剤の有効性が高い可能性が
9 報告されている。NCCN ガイドラインをはじめとするいくつかの欧米のガイドラインにおいては BRCA
10 病的バリエントを保持する転移再発乳癌に対してプラチナ製剤使用が推奨されている。日本ではトリプル
11 ルネガティブ乳癌(TNBC)の術前薬物療法や PD-L1 陽性の転移再発 TNBC の場合には免疫チェックポイント
12 阻害剤の併用としてのプラチナ製剤使用が BRCA 病的バリエントの有無に関係なく保険適応はあり、
13 適応基準は異なるが前回ガイドライン発行時よりもプラチナ製剤は乳癌診療においてより広く使わ
14 れている。しかしながら BRCA 病的バリエントを保持する転移再発乳癌に対してのプラチナ製剤の保険
15 承認は取れていない。日本乳癌学会では Future research question（FQ）のステートメントという形のみ
16 でガイドラインとしての推奨度を出していない（推奨度を決定できるエビデンスはない）。このような状
17 況の中で BRCA 病的バリエントに対するプラチナ製剤使用の益・副作用を検証した。
18 ...¹⁾

19

20 2) アウトカムの設定

21 本 CQ ではプラチナ製剤を含む治療群と含まない治療群の 2 群間で、「O1 OS(益)」「O2 PFS(益)」「
22 「O3 QOL(益)」「O4 有害事象(害)」「O5 費用対効果(益)」「O6 患者の意向(益・害)」「O7 患者満足
23 度(益)」の 7 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューの評価対象とした。

24

1 3) 採択された論文

2 本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 336 編、Cochrane 81 編、医中誌 6 編(計 423 編)が抽出されスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が独立して計 2 回の文献スクリーニングを行い抽出された 15 編がシステマティックレビューの対象となった。

5 前回ガイドライン 2021 年以後に新たに採用されたランダム化比較試験はなかった。

7 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

8 (1) 全生存率

9 エビデンスの確実性：B(中)

10 前回ガイドライン以後 *BRCA* 病的バリエントを有する転移再発乳癌に対する薬物治療としてのプラチナ製剤の有用性について、*BRCA* 病的バリエントを持つ群に対して直接プラチナ群と非プラチナ群を比べた臨床試験は存在しなかった。前回ガイドラインで触れた *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無作為化比較試験が 2 つ存在する (TNT 試験, CBCSG006 試験)。いずれもサブグループ解析結果で、*BRCA* 病的バリエントは割付因子でなかった。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、カルボプラチンによる有意な OS 延長は見られなかった ($p=0.97$)。CBCSG006 では *BRCA* バリエントに限った結果は不明である。また最近の Yimeng Chen らの報告によると、単施設の研究でトリプルネガティブ乳癌術後再発でプラチナで治療をした 74 人中、*BRCA* 病的変異を持つ 11 例を含む群と、非プラチナ群で治療した 75 人中変異を持つ 24 人を含む群での OS はプラチナ群 36.8 か月と非プラチナ群 18.9 か月、有意差はなかった。(HR: 0.59, $p=0.25$, 95%CI 0.23–1.50)

20 ¹⁾ 様々な固形癌、小児癌の再発の遺伝子変異を調べた ProFILER-01 trial のサブグループ解析として、トリプルネガティブ乳癌で転移再発乳癌に対してプラチナ製剤を治癒漏に用い、その中で病的バリエントを持つ群 (GroupA) と、*BRCA* 以外の遺伝子相同組み換えと、RAD1 のプロモーターにメチル化を持つ群 (GroupB) と、*BRCA* 以外の相同組み換え遺伝子の変異を持つ群 (GroupC) を比べたランダム化比較試験がある。OS は GroupA vs GroupB vs GroupC で 35.0 か月、27.2 か月、32.4 か月で 3 群に有意差は認めなかった。(p=0.77) ²⁾

26 Loick らの報告では、単施設の研究で再発乳癌にプラチナを使用した者で、*BRCA* 病的バリエントを有する 7 名 (5 名は Germline の変異, 2 名は somatic の変異) と、*BRCA* 病的バリエントはなく相同組み換え欠損 (HRD) high と HRD low で OS の比較をすると、27.4 か月、14.9 か月、16.8 か月であった。また、*BRCA* 病的バリエントを持つ群と、*BRCA* 病的変異はなく signature3 high 群と signature3 low 群に分けて比較をすると、27.4 か月、12.3 か月、12.3 か月であった。³⁾ なお、signature とは全ゲノムや全エクソンシーケンスのデータから塩基置換とその前後を含む 3 塩基の配列パターンを解析し、変異をきたした要因や背景因子を明らかにする解析である。現在、30 の signature が提唱されており、Signature3 は *BRCA1/2* 変異などの DNA 相同組み換え修復異常と関連があるといわれている。

34 Nan Wang らの報告によると、進行性のトリプルネガティブ乳癌患者 220 人に対する後ろ向きの研究で 114 人が *BRCA* 遺伝学的検査を受け、プラチナ製剤は 129 人に、非プラチナ製剤は 129 人に行った研究を行った。プラチナ製剤を投与された症例のうち、*BRCA* 病的バリエントを持つ 7 名と、*BRCA* 病的バリエントを保持しない 37 名の OS を比較すると、26.5 か月と 15.5 か月であった。(p=0.161) ⁴⁾

38

1 **エビデンスの確実性：**

2 プラチナ群と非プラチナ群を直接比較した試験は存在せず，サブグループ解析での言及や単施設の研
3 究，対象が再発乳癌や進行乳癌など，一致していなかったため，エビデンスレベルはBとした。

4

5 **(2) 無増悪生存期間(PFS)**

6 **エビデンスの確実性：B(中)**

7 TNT 試験の *BRCA* 病的バリエーション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
8 な傾向がみられた (PFS 中央値 6.8 か月 vs 4.4 か月， $p = 0.002$)。CBCSG006 試験全体では PFS はシス
9 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，
10 95% CI 0.523–0.915)，*BRCA* 病的バリエーションにおけるサブグループ解析でも PFS は GP 群で優れる傾向
11 がみられた (PFS 中央値 8.90 か月 vs 3.20 か月， $p = 0.459$)

12 Yimeng Chen らの報告では，トリプルネガティブ乳癌術後再発に対して，プラチナ群で治療をした 74
13 名 (うち *BRCA* 病的変異を持つ者 11 名) と，非プラチナ群で治療をした 75 例 (うち *BRCA* 病的変異を
14 持つ 24 名) を比較すると，PFS はそれぞれ 9.1 か月と 3.0 か月でプラチナ群で延長を認めた。 $(p=0.01)$

15 ¹⁾ ProFILER-01 trial のサブグループ解析では上記に記述した Group A, B, C で PFS はそれぞれ 5.3 か
16 月，3.0 か月，2.1 か月で有意差を認めなかった。 $(p=0.36)$ ²⁾

17 Loick らの報告では，再発乳癌にプラチナを使用した者で *BRCA* 病的バリエーション保持者群で 10.6 か
18 月，非保持者のうち HRD high 群で 6.3 か月，非保持者のうち HRD low 群で 4.2 か月といずれも有
19 意差はなかった。 $(p=0.08)$ ³⁾

20 **エビデンスの確実性：エビデンスレベルはB**

21

22 **(3) QOL**

23 **エビデンスの確実性：該当文献なし**

24 該当なし

25

26 **(4) 有害事象**

27 **エビデンスの確実性：B(中)**

28 Nan Wang らの報告によると，進行性のトリプルネガティブ乳癌患者 220 人に対する後ろ向きの研究
29 で 114 人が *BRCA* 遺伝学的検査を受け，プラチナ製剤は 129 人に，非プラチナ製剤は 129 人に行った研
30 究を行った。有害事象は，最も多いものが好中球減少 26.4%と 20.2%であった。他の有害事象に関して
31 も，プラチナ群と非プラチナ群で有意差はなかった。⁴⁾

32

33 **(5) 費用対効果**

34 **エビデンスの確実性：該当文献なし**

35

36 **(6) 患者の意向**

37 **エビデンスの確実性：該当文献なし**

38

1 (7) 患者満足度

2 エビデンスの確実性：該当文献なし

3

4 5) システマティックレビューのまとめ

5 (1) 益のまとめ

6 BRCA 病的バリエーションを持つ群に対してプラチナ群と非プラチナ群を転移再発乳癌に対して直接比較
7 検討した試験は見られなかった。BRCA 病的バリエーション保持者のサブグループ解析結果では、PFS 及び
8 奏効割合（objective response rate：ORR）においてカルボプラチン（を含む）群においてよい傾向が示
9 された。

10

11 (2) 害のまとめ

12 有害事象について言及しているものは単施設の 1 研究のみで、対象はトリプルネガティブの進行乳癌
13 を対象としていた。プラチナ群には BRCA 病的変異保持は 7 例、非プラチナ群では 7 例のみでサブグル
14 ープ解析もなく、数も少なく十分なデータとは言えなかったが TNT 試験において BRCA 病的バリエ
15 ーション保持者 25 人を含むカルボプラチン群における安全性も既知のものと同程度と報告されている。

16 システマティックレビューの総括

17 BRCA 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対する薬物治療としてのプラチナ製剤の有用性につ
18 いて、直接プラチナ群と非プラチナ群を比べた臨床試験は存在しなかった。しかし、サブグループ解析で
19 BRCA バリエーションに言及している論文や HRD について言及した論文は散見され、プラチナ群において
20 臨床効果の高い結果が得られている。しかし対象についても、転移に限るものや、進行性乳癌とのみ記載
21 のあるもの、トリプルネガティブに限定したものなどが認められ、BRCA 病的バリエーションを有する転
22 移再発乳癌の全体集団を代表する結果とはいいがたく今後の報告が望まれる。

23 システマティックレビューで得られたエビデンスに関する注意点など

24 TNBC の部分集団としての解析が多く、TNBC 以外の BRCA 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に
25 関するデータは僅少であることに留意が必要である。

26

27 6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

28 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領
29 域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。

30 推奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを
31 記入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、10 名が
32 参加した。2 名は COI の関係上投票しなかった

33

34 (1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		3	6		1

35 他癌腫で広く使用されているプラチナ製剤が乳癌領域では限定的にしか使用が許されていない状況を
36 鑑みると優先度の高い CQ であるとの意見が多く聞かれた。乳癌学会のガイドラインでは FRQ として扱

1 われているが、海外のガイドラインでは推奨しているものもあり本ガイドラインでは CQ として扱われ
2 た。

3

4 (2) 介入の望ましい効果

5 今回の SR の結果ではこの 3 年間で新たなエビデンスは認めず、全体的なエビデンスが乏しい中で
6 NCCN, ASCO, ESMO など海外ガイドラインでは推奨レジメンに含まれているのが現状である。

7 直接性の高い結果は得られておらずサブグループ解析が主な点がデータの弱点となっており、卵巣癌
8 や膀胱癌と比較してもエビデンスが少ないなかではあるが、プラチナ製剤の治療にて ORR や PFS の改善
9 が報告されている。OS の改善に関しては報告がないが対象者が転移再発乳癌患者であることを鑑みたとき、
10 ORR や PFS の改善は望ましい効果として「中」としたという意見があった一方、エビデンスでは
11 トリプルネガティブ乳がんに偏りがあるため、他のサブタイプを考慮するとさまざまという意見も聞か
12 れた。

13

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
	3	4		2	1

14

15 (3) 介入の望ましくない効果

16 臨床試験では BRCA 病的バリエーションだけに絞った安全性の報告はない。BRCA 病的バリエーションを含む
17 集団に対するプラチナ製剤の使用において、安全性は既知の程度であると報告されている点からは、
18 BRCA 病的バリエーションがあった場合でも副作用の頻度が大きく上昇しないことが推察される。プラチナ
19 製剤の投与とプラチナ製剤以外の標準治療薬の投与との比較における望ましくない効果を考えると、副
20 作用プロファイルが異なるため比較が難しいとの意見が聞かれたが、状況としては何らかの化学療法剤
21 を使用する必要があるため、BRCA 病的バリエーション保持者のみに関係する重篤なリスクはないと考え「小
22 さい」と判断したという意見が多かった。

大きい		中	小さい	わずか	さまざま	分からない
			8	1	1	

23

24 (4) エビデンスの確実性

25 BRCA 病的バリエーション保持者における直接比較は存在せず、サブグループ解析の結果であることや、
26 BRCA 病的バリエーションの保持が層別化因子になっておらず数も多くないことなどからエビデンスの確実
27 性は「非常に弱」、「弱」とする意見が多かった。しかし一部の委員からは確実なエビデンスの乏しい HBOC
28 の領域であることを鑑みてエビデンスの確実性は「中」と判断したという意見も聞かれた。

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
4	6			

29

30 (5) 患者の価値観

31 海外のガイドラインでも推奨されている治療であり、患者としては治療を受けたい気持ちが生じるも
32 のの保険適応が明確ではないため費用負担が不明で価値観のばらつきにつながるという意見が聞かれた。

1 臨床成績，QOL，治療費などの主要評価項目に関する価値観は患者の年齢や家族構成，人生観で左右さ
2 れるため，「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」としたとの意見が多く聞かれた

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
1	9		

3

4 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

5 判断根拠のエビデンスは弱く OS の改善効果も定かではないが，転移再発の状況であれば ORR や
6 PFS の改善が示唆されたことや標準治療薬と比べて目立って大きな毒性のないことを重視しおそらく介
7 入が優位と考える 意見が大勢を占めた。

8 NCCN が推奨をしており，日本において保険診療を勧めるうえでは推奨をしたいとの意見も聞かれた。

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			9		1	

9

10 (7) 費用対効果

11 採用論文なし

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						10

12

13 (8) 容認性

14 容認性に関する該当文献はなかったが，海外のガイドラインでは推奨されており，本邦の保険診療にお
15 いても一部の乳癌では保険適応となっている現状を踏まえると「おそらく，はい」という意見で一致し
16 た。

いいえ	おそらく，いいえ	おそらく，はい	はい	さまざま	分からない
		10			

17

18 (9) 実行可能性

19 BRCA 病的バリエントを保持する転移再発乳癌に対しするプラチナ製剤の保険適応はないため，一部
20 に使用制限があると考えられ「はい」ではなく「おそらくはい」とする意見が多かった。カルボプラチン
21 は AUC という他の抗癌剤とは異なる投与量設定であり，今まで使う機会が少なかった医師においては慣
22 れが必要となるとの意見が出された。

いいえ	おそらく，いいえ	おそらく，はい	はい	さまざま	分からない
		9		1	

23

24 (10) 推奨のタイプ

25 昨今トリプルネガティブ乳癌におけるカルボプラチンの有効性が示され，本邦においても保険適応と
26 しての使用が拡大するなか BRCA 病的バリエント保持者におけるエビデンスの乏しさが浮き彫りになっ

1 てきている。

2 エビデンスが不確実な中であるが、特に PD-L1 陰性で *BRCA* 病的バリエーション陽性の転移再発乳癌患
3 者さんにおいてこの選択肢が有用ではないかと考える。エビデンスは弱いが海外のガイドラインではタ
4 キサンと比較して優先的に推奨している現状を踏まえると選択肢が増えることはよいことであるとの意
5 見が出された。

6 ただトリプルネガティブ乳癌でのエビデンスが多くを占めておりその他の ER+ や HER2 陽性タイ
7 プの *BRCA* 病的バリエーション陽性患者におけるデータが乏しいことは知っておくべき情報であると思われ
8 た。

9 *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象とした効果が明確ではないなど、エビデンスに不確実性があると
10 いうことを十分話し合い患者さんが納得して選択すること、転移再発乳癌及び HBOC 乳癌に関する必要
11 な知識を有し、プラチナ製剤の投与に精通した医療環境下に行われることなどが条件として挙げられた。

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			10	

12

13 7) 関連ガイドラインにおける記載

14 ASCO ガイドライン（2020 年版）ではタキサンと比べてプラチナ製剤の使用が推奨されている⁷。

15 (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)

16 NCCN ガイドライン (ver 2.2024) では PD-L1 陰性 *BRCA* 病的バリエーションを有するトリプルネガティブ
17 乳がんに対してプラチナ製剤の使用は category 1, preferred regimen と掲載されている⁸。しかし *BRCA*
18 病的バリエーションを有する ER 陽性 HER2 陰性乳がんに対してはプラチナ製剤の記載はない。

19 ESMO ガイドライン（2021 年版）では *BRCA* 病的バリエーションを有するトリプルネガティブ乳がん
20 においてはカルボプラチンはドセタキセルよりも優れた治療選択肢と考えられると記載されている⁹。
21 *BRCA* 病的バリエーションを有する ER 陽性 HER2 陰性乳がんに対してはプラチナ製剤の記載はない。

22

23 8) 今後の課題

24 (1) 研究課題

25 *BRCA* 病的バリエーションを有する転移再発乳癌に対するプラチナ製剤の効果に関する直接性の高いエビ
26 デンスがなく今後の研究課題と考えられる。更に TNBC 以外のサブタイプに関してのデータは非常に限
27 られており *BRCA* 病的バリエーションを有する TNBC 以外の転移再発乳癌に対するプラチナ製剤の効果に
28 関するデータ収集も待たれる。

29 また今後は PARP 阻害剤の投与歴のある患者が増加すると考えられこの群における奏効についても研
30 究課題と考えられた。

31

32 (2) モニタリング

33

34 9) 外部評価結果の反映

35 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

36

1 **【主な検索キーワード】**

2 BRCA・advanced breast cancer・drug treatment・platinum compounds・QOL・adverse event・cost・
3 patient preference・patient satisfaction

4
5 **【参考文献】**

- 6 1) Yimeng Chen, Xue Wang, Feng Du, et al; Association between homologous recombination deficiency and outcomes
7 with platinum and platinum-free chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. 2023;20 (2) ;155-
8 168, PM-ID368681447
- 9 2) Bonnet E, Haddad V, Quesada S, Baffert KA et al Alterations in Homologous Recombination Related Genes and
10 Distinct Platinum Response in Metastatic Triple-Negative Breast Cancers: A Subgroup Analysis of the ProfiLER-01
11 Trial. J Pers Med. 2022;12(10) , PM-ID36294734
- 12 3) Loïck Galland, Elise Ballot, Hugo Mananet et al ; Efficacy of platinum-based chemotherapy in metastatic breast
13 cancer and HRD biomarkers: utility of exome sequencing. NPJ Breast Cancer. 2022;8 (1) , 28, PM-ID 35246547
- 14 4) Nan Wang, Kun Li, Wenfa Huang et al; Efficacy of platinum in advanced triple-negative breast cancer with germline
15 BRCA mutation determined by next generation sequencing. Chin J Cancer Res. 2020;32 (2) , 149-162, PM-ID
16 32410793
- 17 5) Tutt A, et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-
18 specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 May; 24(5): 628–637.
- 19 6) Zhang J, et al. Biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine
20 compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast
21 cancer. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1741-1747.
- 22 7) Tung NM, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society
23 for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2020 Jun 20;38(18):2080-2106. doi:
24 10.1200/JCO.20.00299. Epub 2020 Apr 3.
- 25 8) NCCN guideline ver 2, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- 26 9) Gennari A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic
27 breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19.

28
29 **【参考資料】**

30 文献検索式・エビデンス総体評価シート・S Rレポート・Evidence to decision フレームワーク（ホーム
31 ページに掲載予定）

1 乳癌 CQ7

2 *BRCA* 病的バリエントを保持する転移再発乳癌に対し、PARP 阻害薬 3 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、PARP 阻害薬の投与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の推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：77% (7/9 名)

5 <<推奨の解説>>

推奨決定会議では「当該介入の条件付きの推奨」とした理由として、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 陰性乳癌のみの保険適応であること、生存期間延長のデータがないこと、対費用効果が明らかであること、転移再発乳癌では二次発がんのデータ不明ではあるものの他癌腫では認められることが挙げられた。

6 7 1) 本 CQ の背景

8 乳癌のうち 5%程度の症例は *BRCA* 病的バリエントを有する。これらの乳癌は、PARP 阻害薬やプ
9 ラチナ製剤に感受性が高い。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
10 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
11 蓄積されて、DNA 二本鎖切断が生じる。*BRCA1/2* 病的バリエントのある細胞では DNA 二本鎖切断
12 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。この背景より、*BRCA* 病的バリア
13 ントを有する HER2 陰性転移再発乳癌患者に対する PARP 阻害薬の意義を検討した。

14 因みに、本邦では PARP 阻害剤として 2018 年 7 月にオラパリブが、2024 年 1 月にタラゾパリブが承
15 認されている。

16 17 2) アウトカムの設定

18 本 CQ では PARP 阻害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
19 生存期間 (PFS)」、「有害事象」「Quality of Life」「費用対効果」「患者の意向」「患者満足度」を評価し
20 た。

21 22 3) 採択された論文

23 本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed403 編、Cochrane125 編、医中誌 51 編が抽出され、これ
24 にハンドサーチ 0 編を加えた計 579 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が独立して計
25 2 回の文献スクリーニングを行い、抽出された 27 編がシステマティックレビューの対象となった。

1 介入研究 16 編，観察研究 7 編，観察研究の統合解析 4 件を採択した。「全生存期間（OS）」「無増悪
2 生存期間（PFS）」「有害事象」「Quality of Life」「費用対効果」「患者の意向」「患者満足度」に関して
3 定性的なシステマティックレビューを行った。

4

5 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

6 PARP 阻害剤に関しては，第 II 相，第 III 相試験が選択され，オラパリブを対象とした OlympiAD 試
7 験¹⁾，タラゾパリブを対象とした EMBRCA 試験²⁾，ニラパリブを対象とした BRAVO 試験³⁾があるが，
8 ニラパリブに関しては本邦未承認である。また，転移性乳癌に対する化学療法未治療集団において，
9 カルボプラチン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ものの，わが国
10 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⁴⁾。他のランダム
11 化比較第 II 相試験では併用療法が非標準的なもの（temozolomide，カルボプラチン，パクリタキセル）
12 であり，非直接性が著しい⁵⁾⁶⁾。

13

14 (1) 全生存期間（OS）

15 エビデンスの確実性：A(強)

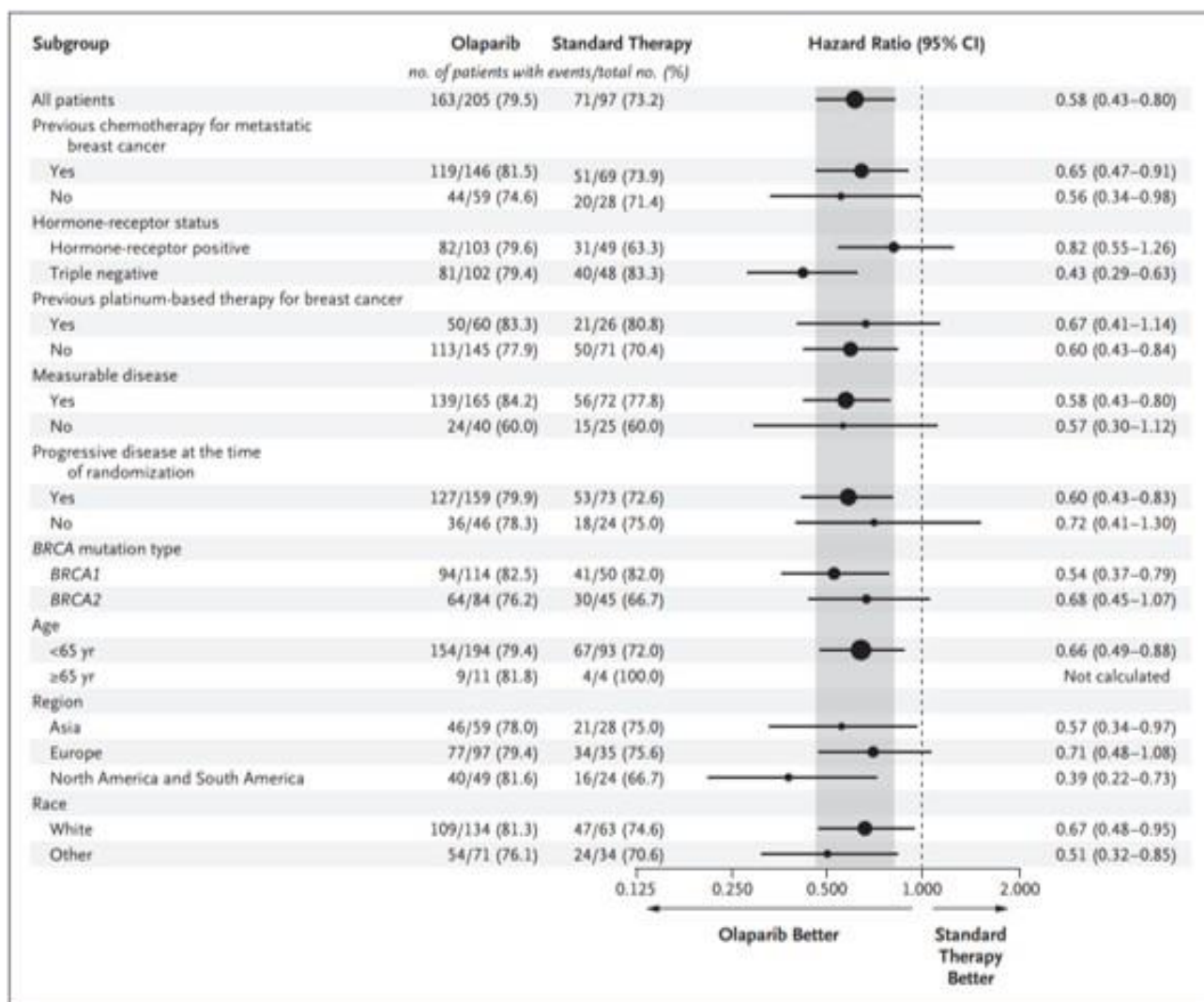
16 ランダム化第 III 相試験として，OlympiAD 試験¹⁾，EMBRACA 試験²⁾，BRAVO 試験³⁾について，複
17 数の報告があるが，いずれも全生存期間を延長する傾向はみられたが，統計学的に有意ではなく，メ
18 タアナリシスでも同様の傾向であった（OlympiAD 試験;HR 0.98(95%信頼区間(0.54-1.78)，
19 EMBRACA 試験 0.87(95%信頼区間 0.67-1.073)，BRAVO 試験 0.95(0.63-1.42))²⁾³⁾⁵⁾。

20

21 (2) 無増悪生存期間（PFS）

22 エビデンスの確実性：A(強)

23 全生存期間と同様のランダム化第 III 相試験が行われており，無増悪生存期間を統計学的に有意に延
24 長すると報告されている。（OlympiAD 試験;HR 0.53(95%信頼区間(0.29-0.97)，EMBRACA 試験
25 0.54(95%信頼区間 0.41-0.71)，BRAVO 試験 0.69(0.46-1.02)



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

(3) 合併症

エビデンスの確実性：A(強)

無増悪生存期間，全生存期間と同様に複数の RCT から有害事象については報告されているが¹⁾⁻⁵⁾，日本人に限ったものはなく，アジア人でのサブグループ解析がなされており非直接性は低いと判断した。有害事象について一概にまとめることは難しいが，標準治療（化学療法）と比べて，Grade3 以上の有害事象や，重篤な有害事象は増加していないため小さいと判断されたものの，PARP 阻害薬での治療群では，貧血・血球減少・悪心・嘔吐がみられた点には留意が必要。

(4) QOL

エビデンスの確実性：B(中)

タラゾパリブを検討した EMBRACA 試験とベリパリブと化学療法の併用を検討した BROCADE3 試験の 2 つの RCT で本アウトカムに関しては報告がなされていた⁷⁾⁻⁹⁾。EMBRACA 試験では，

1 GHS/QoL が、標準治療（化学療法）に比べて優っているという結果であったが、化学療法と併用し
2 た BROCADE3 試験では QOL スコアは両群で変わらなかった。RCT での介入であり非直接性は低い
3 と判断した。選択バイアスを考慮しバイアスリスクは中とした。非一貫性に関しては、エンドポイン
4 トの項目が報告によって異なりまたサンプル数が少なく非一貫性は高いと判断した。

5 (5) 費用対効果

6 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

7 1 編の観察研究によると、BRCA 遺伝学的検査に引き続くオラパリブ治療と化学療法単独による治療
8 を比較した観察研究では、化学療法と比較して 14,677,259 円/QALY の増加を認める¹⁰⁾。また、タラ
9 ズパリブでは 0.22QALY の増加がみられたが、タラズパリブのコストが 84,003 ユーロであるのに対し
10 て化学療法は 12,741 ユーロであり費用対効果は低いと考えられたと報告されている事より¹¹⁾、比較対
11 象がおそらく優位とされた。

12 (6) 患者の意向

13 エビデンスの確実性：該当文献なし

14 これに対する研究報告はなく、システマティックレビューが実施できなかった。ただ、医療者にと
15 って、PARP 阻害剤投与は容認可能と言えるが、当事者にとっては副作用の種類や程度、経済的負
16 担等が、治療の価値を判断するうえで重要と思われる。その点を考慮し、決定した。

17 (7) 患者の満足度

18 エビデンスの確実性：D(非常に弱)

19 EQ-5D (European Quality-of-Life 5-Dimensions 5-Level)を用いての後ろ向き研究一報のみであり、
20 非直接性は中、バイアスリスクは高と判断した。一報告のみであり非一貫性に関しては評価が難しい。
21 EQ-5D の平均値が、PARP 阻害薬での治療群では 0.83、化学療法群では 0.75 であり統計学的に有意に
22 PARP 阻害薬群でスコアが良かった(p=0.04)。患者満足度に関して優位差はあるものの、後ろ向き研
23 究であるため、一定のバイアスが存在する可能性があるため、重要な不確実性もしくはばらつきの可
24 能性があると判断した¹²⁾。

25 5) システマティックレビューのまとめ

26 BRCA 病的バリエーションを保有する転移再発乳がん患者という、希少な集団ではあるが、複数の RCT
27 が実施されており、無増悪生存期間の延長、有害事象の内容に関してはある程度エビデンスがあるも
28 のと考えられるが、希少な集団であるため、人種差や日本人コホートでの十分な比較はできていない。
29 また重篤ではないものの、PARP 阻害薬における有害事象については注意する必要がある。

30 (1) 益のまとめ

31 無増悪生存期間、患者満足度が標準治療（化学療法）より高く、統計学的に有意ではないものの全
32 生存期間は延長傾向であり、QOL に関しては両群差がなく、費用対効果、患者満足度に関しては報告
33

がない状況ではあったものの、総合的に益は大きいと判断した。

(2) 害のまとめ

PARP 阻害薬での治療群では、貧血・血球減少・悪心・嘔吐がみられるものの、Grade3 以上の有害事象や、重篤な有害事象は増加していないため、害は小さいとした。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。COI による投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的 COI により 3 名は投票から外れ 9 名で投票に参加した。

(1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			9		

SR では優先度に関するレポートは無かった。ただ、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 陰性転移再発乳癌に対する PARP 阻害薬の投与により OS 延長は認めないものの、PFS 延長が認められるため、優先事項と考えた。

(2) 介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
			9		

望ましい効果として、無増悪生存期間、全生存期間、Quality of Life、患者の意向、患者満足度が検討された。ランダム化第三相試験として、オラパリブを検討した OlympiAD 試験、タラゾパリブを検討した EMBRACA 試験、ニラパリブを検討した BRAVO 試験について、複数の報告があり、無増悪生存期間を統計学的に有意に延長すると報告されている。(OlympiAD 試験;HR 0.53(95%信頼区間(0.29-0.97), EMBRACA 試験 0.54(95%信頼区間 0.41-0.71), BRAVO 試験 0.69(0.46-1.02))¹⁻⁵⁾。無増悪生存期間と同様の複数のランダム化第三相試験が行われているが、いずれも全生存期間を延長する傾向はみられたが、統計学的に有意ではなかった。(OlympiAD 試験;HR 0.98(95%信頼区間(0.54-1.78), EMBRACA 試験 0.87(95%信頼区間 0.67-1.073), BRAVO 試験 0.95(0.63-1.42))²⁻⁵⁾。タラゾパリブを検討した EMBRACA 試験では、GHS/QoL が、標準治療(化学療法)に比べて優れているという結果(HR 0.365 95%信頼区間 0.264-0.563)であった¹⁰⁻¹²⁾。EQ-5D (European Quality-of-Life 5-Dimensions 5-Level)を用いての後ろ向き研究一報のみであり、バイアスリスクは高いものの EQ-5D の平均値が、PARP 阻害薬での治療群では 0.83、化学療法群では 0.75 であり統計学的に有意に PARP 阻害薬群でスコアが良かった(p=0.04)¹⁴⁾。

1 (3) 介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	1	8			

2 望ましくない効果として、有害事象が検討された。OlympiAD 試験、EMBRACA 試験の 2 つの第 III
 3 相比較試験からの結果では、オラパリブと化学療法の比較では、Grade3 以上の有害事象の頻度はオラ
 4 パリブ群で低かった (36.6 vs. 50.5%) が、タラゾパリブと化学療法の比較では、Grade3 以上の血液
 5 毒性がタラゾパリブ群で高く (55 vs. 38%)、非血液毒性に大きな差はなかった (32 vs. 38%)。有害
 6 事象について一概にまとめることは難しいが、標準治療 (化学療法) と比べて、Grade3 以上の有害事
 7 象や、重篤な有害事象は増加していないが、PARP 阻害薬での治療群では、貧血・血球減少・悪心・
 8 嘔吐がみられた¹⁻⁵⁾。2 つの試験において、PARP 阻害薬での治療群では、貧血・血球減少・悪心・嘔
 9 吐がみられるものの、Grade3 以上の有害事象や、重篤な有害事象は増加していないため、小さいとし
 10 た。

11

12 (4) エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
		8	1	

13 無増悪生存期間、全生存期間、有害事象に関しては「強」であるが、対費用効果や患者満足度が
 14 「非常に弱」であった。「益」のアウトカムに関するエビデンスは強と弱が混在しているものの、「害」
 15 のアウトカムに関するエビデンスが「強」であることから、総合的に「中」とした。

16

17 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	4	5	

18 患者満足度に関しては PARP 阻害薬での治療群では 0.83、化学療法群では 0.75 であり統計学的に有
 19 意に PARP 阻害薬群でスコアが良かった (p=0.04)¹⁴⁾。挙げられた主要アウトカムは再発乳がん患者
 20 が PARP 阻害剤の使用を検討する際に重視されるものが網羅されていると思われ、意思決定において
 21 その重要度の判断に大きなばらつきはないと考えた。

22

23 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			5	4		

24 基準 2 では望ましい効果は「大きい」と判断した。基準 3 では望ましい効果は「小さい」と判断
 25 したことや、全生存期間の改善が明らかでないことから「おそらく介入が優位」とした。

1 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
	9					

2 1 編の観察研究によると、BRCA 遺伝学的検査に引き続くオラパリブ治療と化学療法単独による治
3 療を比較した観察研究では、化学療法と比較して 14,677,259 円/QALY の増加を認める。また、タラ
4 ゴパリブでは 0.22QALY の増加がみられたが、タラゴパリブのコストが 84,003 ユーロであるのに対し
5 て化学療法は 12,741 ユーロであり費用対効果は低いと考えられたと報告されている。QALY に関して
6 得られる効果に対して高コストであることから、「比較対象がおそらく優位」とした。

7
8 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		8	1		

9 医療者にとっては、PARP 阻害剤投与は容認可能と言える。ただ、当事者にとっては副作用の種類
10 や程度、経済的負担等が治療の価値を判断するうえで重要と思われる。PARP 阻害剤を容認するかど
11 うかについては、当事者の状況によって個々にかわると考える。その点を考慮し、「おそらく、はい」
12 とした。

13
14 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		7	2		

15 PARP 阻害剤（オラパリブ）自体は保険診療となりどの医療機関でも実施可能であるが、患者選定
16 を行うにあたっては遺伝カウンセリングやその後のフォローアップ体制が整っている施設との連携で
17 の実施が望ましい。そのため、HBOC 診療に精通した施設での患者選定と、副作用対策も含めた治療
18 を専門医のもとで行う必要性を鑑みて、「おそらく、はい」とした。

19
20 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			7	2

21 推奨決定会議では「当該介入の条件付きの推奨」とした理由として、アンストラサイクリン系薬剤お
22 よびタキサン系薬剤既治療の HER2 陰性乳癌のみの保険適応であること、生存期間延長のデータがな
23 いこと、対費用効果が明らかであること、転移再発乳癌では二次発がんのデータ不明ではあるものの
24 他癌腫では認められることが挙げられた。

1 7) 関連ガイドラインにおける記載

2 ASCO ガイドラインでは一次から三次治療で化学療法 of 代替治療として強く推奨されている。プラ
3 チナとの比較データはない¹³⁾ (Type : evidence based ; Evidence quality : high ; Strength of
4 recommendation : strong)。

5 NCCN ガイドラインでは優先レジメンとして掲載されている¹⁴⁾。

6 ESMO ガイドライン (2021 年版) では PARP 阻害薬の適応検討のため *BRCA* 病的バリエーション検索
7 が推奨されている [germline (LOE I) , tumour (incorporating germline and somatic) (LOE I)
8 and somatic (LOE I / II)] (Level of agreement 1/4100% ; total agreement)¹⁵⁾。

9

10 8) 今後の課題

11 (1) 研究課題

12 オラパリブとタラゾパリブの 2 剤の使い分けをどのようにしていくかの必要性がある。

13

14 (2) モニタリング

15 今回の SR の結果では、乳癌の「全生存期間」に関する報告は統計学的優位差が無かった。また長期
16 投与に伴う安全性も不明瞭であるため、この点に関しは更なるモニタリングが必要と思われる。

17

18 9) 外部評価結果の反映

19 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

20

21 【主な検索キーワード】

22 BRCA, advanced breast cancer, drug treatment, Poly ADP-ribose polymerase 1 inhibitor, cost,
23 QOL

24

25 【参考文献】

26 1) Im SA, Xu B, Li W, Robson M, Ouyang Q, Yeh DC, Iwata H, Park YH, Sohn JH, Tseng LM, Goessl C, Wu W,
27 Masuda N. Olaparib monotherapy for Asian patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic
28 breast cancer: OlympiAD randomized trial subgroup analysis. Sci Rep. 2020 May 29;10(1):8753. doi:
29 10.1038/s41598-020-63033-4. PMID: 32472001

30 2) Lee KH, Sohn J, Goodwin A, Usari T, Lanzalone S, Im SA, Kim SB. Talazoparib Versus Chemotherapy in Patients
31 with HER2-negative Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation Enrolled in Asian Countries:
32 Exploratory Subgroup Analysis of the Phase III EMBRACA Trial. Cancer Res Treat. 2021 Oct;53(4):1084-1095. doi:
33 10.4143/crt.2020.1381. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33781053

34 3) Turner NC, Balmaña J, Poncet C, Goulioti T, Tryfonidis K, Honkoop AH, Zoppoli G, Razis E, Johannsson OT,
35 Colleoni M, Tutt AN, Audeh W, Ignatiadis M, Mailliez A, Trédan O, Musolino A, Vuylsteke P, Juan-Fita MJ,
36 Macpherson IRJ, Kaufman B, Manso L, Goldstein LJ, Ellard SL, Láng I, Jen KY, Adam V, Litière S, Erban J, Cameron
37 DA; BRAVO Steering Committee and the BRAVO investigators. Niraparib for Advanced Breast Cancer with
38 Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations: the EORTC 1307-BCG/BIG5-13/TESARO PR-30-50-10-C BRAVO
39 Study. Clin Cancer Res. 2021 Oct 15;27(20):5482-5491. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0310. Epub 2021 Jul 22.

- 1 PMID: 34301749
- 2 4) Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, Puhalla SL, Bondarenko I, Campone M,
3 Jakobsen EH, Jalving M, Oprean C, Palácová M, Park YH, Shparyk Y, Yañez E, Khandelwal N, Kundu MG, Dudley M,
4 Ratajczak CK, Maag D, Arun BK. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer
5 (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1269-
6 1282. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861273.
- 7 5) Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Woodward NE, Yerushalmi R,
8 Goodwin A, Blum JL, Martin M, Quek RGW, Tudor IC, Bhattacharyya H, Gauthier E, Litton JK, Eiermann W.
9 Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice
10 Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Oct 21;4(1):pkz085. doi: 10.1093/jncics/pkz085.
11 PMID: 32337496
- 12 6) H S Han, V Diéras, M Robson, M Palácová, P K Marcom, A Jager. Veliparib with temozolomide or
13 carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally
14 recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):154-161. doi:
15 10.1093/annonc/mdx505. PMID: 29045554
- 16 7) Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Blum JL, Chakrabarti J, Elmeliyeg M,
17 DeAnnuntis L, Gauthier E, Czibere A, Tudor IC, Quek RGW, Litton JK, Ettl J. Talazoparib in Patients with a
18 Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial.
19 *Oncologist.* 2020 Mar;25(3):e439-e450. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0493. Epub 2019 Nov 25. PMID:
20 32162822
- 21 8) Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R,
22 Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J. Talazoparib
23 versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final
24 overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1526-1535. doi:
25 10.1016/j.annonc.2020.08.2098. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828825.
- 26 9) Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, Puhalla SL, Bondarenko I, Campone M,
27 Jakobsen EH, Jalving M, Oprean C, Palácová M, Park YH, Shparyk Y, Yañez E, Khandelwal N, Kundu MG, Dudley M,
28 Ratajczak CK, Maag D, Arun BK. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer
29 (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1269-
30 1282. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861273.
- 31 10) Haiying Ding ,Chaoneng He ,Yinghui Tong,Qilu Fang,Xiufang. Cost-effectiveness of PARP inhibitors in
32 malignancies: A systematic review. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279286> December 15, 2022.
33 PMID:31692405
- 34 11) Schwarz F, Arefian H, Hartmann M, Runnebaum I. Cost-effectiveness of talazoparib for patients with locally
35 advanced or metastasized breast cancer in Germany. *PLoS One.* 2022 Dec 1;17(12):e0278460. doi:
36 10.1371/journal.pone.0278460. PMID: 36454738;
- 37 12) Mahtani R, Niyazov A, Arondekar B, Lewis K, Rider A, Massey L, Lux MP. Real-world patient-reported outcomes
38 and physician satisfaction with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors versus chemotherapy in patients with
39 germline BRCA1/2-mutated human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer from the
40 United States, Europe, and Israel. *BMC Cancer.* 2022 Dec 22;22(1):1343. doi: 10.1186/s12885-022-10325-9. PMID:
41 36550413
- 42 13) Nadine M Tung, Judy C Boughey, Lori J Pierce, Mark E Robson. Management of Hereditary Breast Cancer:
43 American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology

- 1 Guideline. J Clin Oncol. 2020 Jun 20;38(18):2080-2106. doi: 10.1200/JCO.20.00299. Epub 2020 Apr 3.
2 PMID:32243226
- 3 14) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Breast Cancer Version 1
4 2024
- 5 15) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer
6 2021

7

8 **【参考資料】**

- 9 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenze to deision フレームワーク（ホーム
10 ページに掲載予定）

11

1 乳癌 CQ8

2 *BRCA* 病的バリエントを保持する乳癌患者に対する周術期（術後） 3 薬物療法に、PARP 阻害剤の投与は推奨されるか？

推 奨

BRCA 病的バリエントを保持する乳癌患者に対する周術期（術後）薬物療法に対し、PARP 阻害剤の投与を行うことを条件付きで推奨する。HER2 陰性早期乳癌に対して、再発リスクが高い場合、周術期化学療法後オラパリブを1年間術後投与することを強く推奨する。

推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：90%（9/10 名）

5 <<推奨の解説>>

推奨決定会議では「当該介入の条件付きの推奨」とした理由として、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 陰性乳癌のみの保険適応であること、再発高リスクの人であること、対費用効果は明らかではないこと、転移再発乳癌では二次発がんのデータ不明ではあるものの他癌腫では認められること、また *BRCA* 遺伝子検査に関しては、遺伝カウンセリング体制が整っていることが挙げられた。

6 1) 本 CQ の背景

7 実臨床では *BRCA* 病的バリエントを有する HER2 陰性進行再発乳癌患者に対する PARP 阻害剤が
8 PFS 延長効果を示している。周術期治療においても同薬剤の使用により *BRCA1/2* の生殖細胞系列変
9 異を有する早期乳癌患者でも同様の有用性を示す可能性があり、その検討が必要であると思われるた
10 め、*BRCA* 病的バリエントを有する HER2 陰性早期乳癌患者に対する術後 PARP 阻害薬の意義を検討
11 した。

12 2) アウトカムの設定

13 本 CQ では PARP 阻害剤を含む治療群と含まない治療群の 2 群間で、「無浸潤疾患生存期間
14 (IDFS)」、「無再発増悪期間 (DFS)」、「全生存期間 (OS)」、「有害事象」、「費用対効果」、「患者の意
15 向」、「患者満足度」、「病理学的完全奏効率 (pCR)」を評価した。

16 3) 採択された論文

17 本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed63 編、Cochrane31 編、医中誌 6 編が抽出され、これにハ
18 ンドサーチ 1 編を加えた計 101 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が独立して計 2 回の
19 文献スクリーニングを行い、抽出された 9 編がシステマティックレビューの対象となった。介入研究 9

1 編を採択した。無浸潤疾患生存期間 (IDFS), 無再発増悪期間 (DFS), 全生存期間 (OS), 有害事象,
2 費用対効果, 患者の意向, 患者満足度, 病理学的完全奏効率 (pCR) に関して定性的なシステマティ
3 ックレビューを行った。

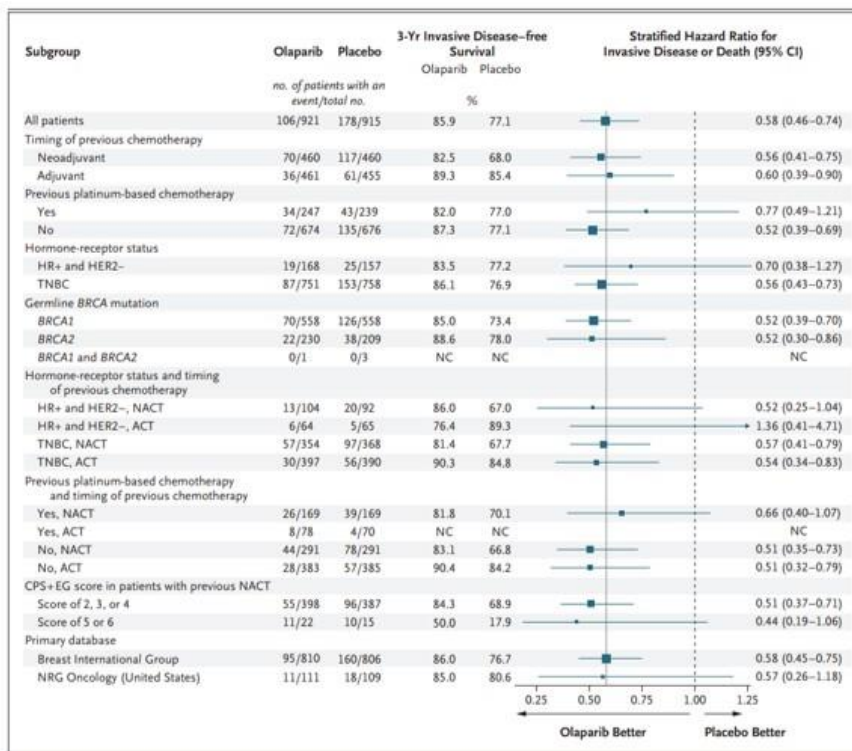
4

5 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

6 (1) 無浸潤疾患生存期間 (IDFS)

7 エビデンスの確実性: A (強)

8 *BRCA* 病的バリエーションを有する早期乳癌患者に対する周術期薬物療法 (術後) としてランダム化第
9 III 相試験である OlympiA 試験から中間解析結果が 2 編報告されている^{1, 2)}。OlympiA 試験は, 術前また
10 又は術後化学療法歴のある *BRCA* 病的バリエーションを有する HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対
11 象として, 術後薬物療法として PARP 阻害剤であるオラパリブ 1 年間投与とプラセボ 1 年間投与を比
12 較した第 III 相試験である。本試験における再発高リスク患者とは, 術前化学療法が行われた場合, ト
13 リプルネガティブ乳癌 (TNBC) では non-pCR (乳房および/または腋窩リンパ節に浸潤癌が残存), ホル
14 モン受容体陽性乳癌では non-pCR かつ clinical and pathological stage (CPS) and estrogen-receptor
15 status and histologic grade (EG) スコア 3 以上, 術後化学療法が行われた場合, TNBC では pT2 以上あ
16 るいは pN1 以上, ホルモン受容体陽性乳癌では腋窩リンパ節転移 4 つ以上とした。1836 人がランダム
17 化され, TNBC は 1509 人 (82.2%), ホルモン受容体陽性乳癌は 325 人 (17.7%) であった。術前化学療
18 法を受けたのは 920 人 (50.1%), 術後化学療法を受けたのは 916 人 (49.9%) であり, 1720 人 (93.7%) が
19 アンスラサイクリンおよびタキサン系薬剤の両方の投与歴があった。追跡期間中央値 3.5 年時の 4 年
20 無浸潤疾患生存期間 (IDFS) はオラパリブ群 82.7%, プラセボ群 75.4%, HR 0.63 (95%CI 0.50-0.78) と
21 オラパリブ群で有意な改善を認めた。



22

1 (2) 無再発増悪期間 (DFS)

2 エビデンスの確実性：B (中)

3 前述の OlympiA 試験では遠隔無病生存期間(DDFS)が報告されており、4 年 DDFS はオラパリブ群
4 で 86.5%、プラセボ群 79.1%、HR 0.61(95%CI 0.48-0.77)と、リスク差は 7.4%であった²⁾。

5 この他、術前化学療法施行後の TNBC または *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象とした、シスプラチ
6 ンと PARP 阻害剤である rucaparib の併用について検証した探索的 II 相試験も報告されている³⁾。

7 対象 128 人のうち、シスプラチン群 65 人、シスプラチン・rucaparib 併用群は 63 人で、22 人が HRR
8 関連遺伝子の病的バリエーションを有していた(*BRCA1* 8 人、*BRCA2* 12 人、*BRIP2* 2 人)。22 人の 5 年
9 DFS はシスプラチン群で 34.6%、シスプラチン・rucaparib 併用群で 43.8%となり、rucaparib 追加に
10 より有意な改善を示すことはできなかった($p=0.29$)。

12 (3) 全生存期間 (OS)

13 エビデンスの確実性：B (中)

14 OlympiA 試験^{1, 2)}では、追跡期間 3.5 年時の 4 年 OS はオラパリブ群 89.8%、プラセボ群 86.4%、
15 HR 0.68(95%CI 0.47-0.97, $p=0.009$)であり、OS についてもオラパリブ群で有意な改善を認めた。

16 全生存期間(OS)については、OlympiA 試験の他に BrighTNess 試験⁴⁾でも報告されている。

17 BrighTNess 試験では、TNBC634 例をパクリタキセル、カルボプラチン、PARP 阻害剤である
18 veliparib、あるいはパクリタキセル、カルボプラチン、あるいはパクリタキセルの 3 つの治療群に盲検
19 的にランダムに割付け、3 週ごとに 4 サイクル行い、その後 AC 療法を 2-3 週ごとに 4 サイクル追加し
20 て手術を施行している。主要評価項目は pCR 率で、パクリタキセル単独投与に比べ veliparib の追加の
21 有無に関わらずカルボプラチンの上乗せ効果が認められた。さらに術後 4 年間の観察期間での結果が
22 報告され⁵⁾、副次評価項目である event-free survival(EFS)はパクリタキセル単独と比較して、パクリタ
23 キセル、カルボプラチン、veliparib 投与群で有意な延長を示した(HR 0.63, 95%CI 0.43-0.92, $p=0.02$)
24 が、veliparib の追加効果はみられなかったが、サブグループ解析で、*BRCA* 病的バリエーション保持者で
25 は pCR を得られた患者は non-pCR であった患者と比較して有意に EFS 延長を示している(HR 0.14,
26 95%CI 0.054-0.41, $p<0.01$)。OS については、パクリタキセル単独と比較しても、パクリタキセル、カ
27 ルボプラチン、veliparib 群で有意な延長はみられなかった(HR 1.25, 95%CI 0.70-2.24, $p=0.46$)。

29 (4) 有害事象

30 エビデンスの確実性：B (中)

31 OlympiA 試験^{1, 2)}では、貧血はオラパリブ群 215 人(23.6%)、プラセボ群 35 人(3.9%)にみられ、グ
32 レード 3 以上の有害事象はオラパリブ群 211 人(24.5%)、プラセボ群 102 人(11.3%)に生じた。減量は
33 オラパリブ群で 228 人(25.0%)、プラセボ群 47 人(5.2%)でみられた。観察期間中央値 3.5 年で
34 MDS/AML の発生頻度はオラパリブ群 2 人(0.2%)、プラセボ群 3 人(0.3%)であった。

36 (5) 費用対効果

37 エビデンスの確実性：該当論文なし

1 (6) 患者の意向

2 エビデンスの確実性：該当論文なし

4 (7) 患者の満足度

5 エビデンスの確実性：C (弱)

6 患者満足度については、OlympiA 試験において QOL 評価として EORTC QLO-30 を用いて比較さ
7 れている¹⁾。オラパリブ群とプラセボ群ともに、内服期間 12 ヶ月を通して QOL 評価が低下すること
8 はなかった。

10 (8) 病理学的完全奏効率 (pCR)

11 エビデンスの確実性：C (弱)

12 pCR 率については前述の BrighTNess 試験での結果が報告されているが、BRCA 病的バリエーションの
13 有無で pCR 率の改善はみられなかった(OR 0.24, 95%CI 0.04-1.24, p=0.09)⁶⁾。

14 この他、複数の第 II 相試験が行われている。GeparOLA study は HER2 陰性早期乳癌 106 人(このう
15 ち BRCA 病的バリエーション保持者は 41 人)を対象とし、術前にパクリタキセルとオラパリブを 12 週投
16 与し、その後 AC 療法を 3 週ごとに 4 サイクル投与後に手術を行い、pCR 率を検証した探索的 II 相
17 試験である⁷⁾。BRCA 病的バリエーション保持者における pCR(ypt0/is, ypN0)率は 62.7%で、非保持者で
18 の pCR 率 41.3%と有意な改善を示した(p=0.047)。PETREMAC trial は stage II/III の TNBC において
19 ER, PgR, HER2 と TP53 変異の有無により層別化し、術前オラパリブ単独投与を検証している II 相
20 試験である⁸⁾。

21 オラパリブ以外の PARP 阻害剤の術前投与については、talazoparib の探索的 II 相試験も報告があ
22 り⁹⁾、BRCA 病的バリエーションを有する 1cm 以上の HER2 陰性乳癌患者を対象として、talazoparib を 6
23 ヶ月投与し、pCR 率は 53%であった。Niraparib の pilot study も報告されている¹⁰⁾。

24 いずれにおいても、BRCA 病的バリエーション保持者における PARP 阻害剤の術前投与による pCR 率改
25 善のエビデンスはまだ不十分であり、今後のさらなる臨床試験の結果が期待される。

27 5) システマティックレビューのまとめ

28 以上より、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としてオラパリブの術
29 後 1 年間投与による有効性が示された。術前 PARP 阻害剤投与についても、今後の臨床試験の結果や
30 薬剤開発が期待される。

32 (1) 益のまとめ

33 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としての PARP 阻害剤の有用性に
34 ついて、オラパリブによる IDFS および OS の有意な改善を認めた。1 編の RCT のみであるが、
35 BRCA 病的バリエーションのみを対象とした質の高い試験と考えられる。

1 (2) 害のまとめ

2 害のアウトカムとして本 CQ では有害事象が当てはまるが、PARP 阻害剤投与により貧血とグレー
3 ド 3 以上の有害事象が増加するものの、IDFS および OS の有意な改善を認めており、益が害を上回る
4 と考える。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

7 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
8 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。COI
9 による投票棄権の基準に基づく自己申告の結果、経済的 COI により 2 名は投票から外れ 10 名で投票
10 に参加した

12 (1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			10		

13 優先度に関するレポートは無かったものの、これまでの臨床試験の結果から、アンスラサイクリン
14 系薬剤およびタキサン系薬剤既治療の HER2 陰性転移再発乳癌に対する PARP 阻害薬の投与により無
15 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。また周術期での使用により、OS の延
16 長を認めている。そのため優先事項と考えた。

18 (2) 介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
			10		

19 望ましい効果として、無浸潤疾患生存期間、無再発増悪期間、全生存期間、費用対効果、患者の意
20 向、患者満足度、病理学的完全奏効率が検討された。ランダム化第三相試験として、オラパリブを検
21 討した OlympiA 試験では、IDFS はオラパリブ群 82.7%、プラセボ群 75.4%、HR 0.63(95%CI 0.50-
22 0.78)とオラパリブ群で有意な改善を認めた^{1) 2)}。無浸潤疾患生存期間と同様の複数のランダム化第三
23 相試験が行われているが、OlympiA 試験では遠隔無病生存期間(DDFS)が報告されており、4 年 DDFS
24 はオラパリブ群で 86.5%、プラセボ群 79.1%、HR 0.61(95%CI 0.48-0.77)と、リスク差は 7.4%であっ
25 た。また、追跡期間 3.5 年時の 4 年 OS はオラパリブ群 89.8%、プラセボ群 86.4%、HR 0.68(95%CI
26 0.47-0.97, p=0.009)であり、OS についてもオラパリブ群で有意な改善を認めた。QOL 評価として
27 EORTC QLO-30 を用いて比較されており、オラパリブ群とプラセボ群ともに、内服期間 12 ヶ月を通
28 して QOL 評価が低下することはなかった¹⁾。pCR 率については BrighTNess 試験での結果が報告され
29 ているが、BRCA 病的バリエーションの有無で pCR 率の改善はみられなかった(OR 0.24, 95%CI 0.04-1.24,
30 p=0.09)⁶⁾。以上より OS, IDFS, DFS 延長効果が認められることと、QOL 低下は認めなかった点よ
31 り大きいと判断した。

1 (3) 介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	7	3			

2 望ましくない効果として、有害事象が検討された。OlympiA 試験では、貧血はオラパリブ群 215 人
3 (23.6%)、プラセボ群 35 人(3.9%)にみられ、グレード 3 以上の有害事象はオラパリブ群 211 人
4 (24.5%)、プラセボ群 102 人(11.3%)に生じた。減量はオラパリブ群で 228 人(25.0%)、プラセボ群
5 47 人(5.2%)でみられた。観察期間中央値 3.5 年で MDS/AML の発生頻度はオラパリブ群 2 人(0.2%)、
6 プラセボ群 3 人(0.3%)であった¹⁾²⁾。OlympiA 試験において、PARP 阻害薬での治療群では、貧血の
7 有害事象が多い傾向であった。また Grade3 以上の有害事象は PARP 阻害剤治療群で多い傾向であり、
8 減量が必要となる症例も多い傾向であった。ただ、3.5 年の観察期間中央値での MDS/AML の発生頻
9 度は増加していないため、中とした。

10

11 (4) エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
		9	1	

12 無浸潤疾患生存期間に関しては「強」であるが、無再発増悪期間、全生存期間、有害事象は「中」
13 であり、患者満足度、病理学的完全奏効率は「弱」であり、「益」のアウトカムに関するエビデンスは
14 強と弱が混在しているものの、「害」のアウトカムに関するエビデンスが「中」であることから、益が
15 害を上回ると判断し、総合的に「中」とした。

16

17 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	3	7	

18 患者満足度に関してはオラパリブ群とプラセボ群ともに、内服期間 12 ヶ月を通して QOL 評価が低
19 下することはなかった¹⁾。患者満足度に関して単試験であることや、オラパリブ投与により有害事象の
20 増加や薬剤費が高額になることから患者希望にばらつきが出る可能性があるが、本 CQ においては周
21 術期薬物療法という立ち位置がポイントであると考えた。よって、患者の意思決定に相違はないと考
22 え、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」とした。

23

24 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			4	6		

1 基準2では望ましい効果は「大きい」と判断した。基準3では望ましい効果は「中」と判断したた
2 めばおそらく介入が優位とした。

3

4 **(7) 費用対効果**

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
1	2				1	6

5 転移再発期における観察研究によると、BRCA 遺伝学的検査に引き続くオラパリブ治療と化学療法
6 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 14,677,259 円/QALY の増加を認める。
7 また、タラゾパリブでは 0.22QALY の増加がみられたが、タラゾパリブのコストが 84,003 ユーロで
8 あるのに対して化学療法は 12,741 ユーロであり費用対効果は低いと考えられたと報告されている。転
9 移再発期における観察研究では、QALY に関して得られる効果に対しては高コストだが、当該患者に
10 関する対費用効果を検討した論文はないため「採用研究なし」とした。

11

12 **(8) 容認性**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		6	4		

13 医療者にとっては、PARP 阻害剤投与は容認可能と言える。ただ、当事者にとっては副作用の種類
14 や程度、経済的負担等が治療の価値を判断するうえで重要と思われる。PARP 阻害剤を容認するかど
15 うかについては、当事者の状況によって個々にかわると考える。その点を考慮し、「おそらく、はい」
16 とした。

17

18 **(9) 実行可能性**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		9	1		

19 PARP 阻害剤（オラパリブ）自体は保険診療で投与できるが、HBOC 診療に精通した施設がまだ限
20 られており、投与する際には連携医療機関と提携する点から「おそらく、はい」とした

21

22 **(10) 推奨のタイプ**

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			9	1

23 費用負担や有害事象等について患者と情報を共有し、HBOC 診療や PARP 阻害薬による治療に精通
24 した医療機関で投与することが必要であることや、薬剤費が高額なこと、二次発がんのデータもある
25 ことも患者に伝え、十分に理解いただいた上で治療方針を決定する必要があるため、当該介入の条件

1 付きの推奨となった。

2

3 7) 関連ガイドラインにおける記載

4 ASCO ガイドラインでは、再発リスクの高い早期 HER2 陰性乳癌で、生殖細胞系列 *BRCA1* または
5 *BRCA2* の病原性変異体、あるいは病原性変異体の可能性が高い患者には、術期化学療法と放射線
6 を含む局所治療終了後に、1 年間の術後のオラパリブ投与を行うべきであるとしている¹¹⁾。

7 また、NCCN でも同様の記載がなされている¹²⁾。

8

9 8) 今後の課題

10 (1) 研究課題

11 PARP 阻害剤に対する安全性については、更なる研究が必要と思われる。

12

13 (2) モニタリング

14 今回の SR の結果では、術期乳癌の無浸潤疾患生存期間、生存期間延長に関する報告で統計学的優
15 位差を認めた。また長期投与に伴う重複癌に関する記載もなされているものの、長期投与に伴う安全
16 性に関しては更なるモニタリングが必要と思われる。

17

18 9) 外部評価結果の反映

19 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

20

21 【主な検索キーワード】

22 BRCA, early breast cancer, drug treatment, Poly ADP-ribose polymerase 1 inhibitor, cost, QOL

23

24 【参考文献】

- 25 1. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with
26 BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:2394-405.[PMID: 34081848]
- 27 2. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase
28 III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast
29 cancer. *Ann Oncol*. 2022;33:1250-68.[PMID: 36228963]
- 30 3. Kalra M, Tong Y, Jones DR, Walsh T, Danso MA, Ma CX, et al. Cisplatin +/- rucaparib after preoperative
31 chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA mutated breast cancer. *NPJ Breast Cancer*.
32 2021;7:29.[PMID: 33753748]
- 33 4. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor
34 veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast
35 cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:497-509.[PMID: 29501363]
- 36 5. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of
37 addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast
38 cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022;33:384-94.[PMID:
39 35093516]
- 40 6. Metzger-Filho O, Collier K, Asad S, Ansell PJ, Watson M, Bae J, et al. Matched cohort study of germline BRCA

- 1 mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness. NPJ Breast Cancer. 2021;7:142.[PMID:
2 34764307]
- 3 7. Fasching PA, Link T, Hauke J, Seither F, Jackisch C, Klare P, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison
4 to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination
5 deficiency (GeparOLA study). Ann Oncol. 2021;32:49-57.[PMID: 33098995]
- 6 8. Eikesdal HP, Yndestad S, Elzawahry A, Llop-Guevara A, Gilje B, Blix ES, et al. Olaparib monotherapy as primary
7 treatment in unselected triple negative breast cancer. Ann Oncol. 2021;32:240-9.[PMID: 33242536]
- 8 9. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant Talazoparib for
9 Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. J Clin Oncol. 2020;38:388-
10 94.[PMID: 31461380]
- 11 10. Spring LM, Han H, Liu MC, Hamilton E, Irie H, Santa-Maria CA, et al. Neoadjuvant study of niraparib in patients
12 with HER2-negative, BRCA-mutated, resectable breast cancer. Nature Cancer. 2022;3:927-31.[PMID: 35788722]
- 13 11 Tung, N.M.; Zakalik, D.; Somerfield, M.R. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients with High-Risk Early-Stage
14 HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid
15 Recommendation Update. J. Clin. Oncol. 2021, 39, 2959–2961.
- 16 12 National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
17 Breast Cancer. Version 4.2023. 2023. Available online:
18 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (accessed on 13 April 2023).

19
20 **【参考資料】**

21 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenze to deision フレームワーク（ホーム
22 ページに掲載予定）

23

1 乳癌 FQ1

2 *BRCA* 病的バリエントを保持する乳癌患者に対する周術期薬物療法 3 に、プラチナ製剤の投与は推奨されるか？

5 ◎ステートメント

6 *BRCA* 病的バリエント (*BRCA* キャリア) を有する周術期乳癌患者に対し、プラチナ製剤の投与によるメ
7 リットは明らかではない。トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) においては *BRCA* 病的バリエントの有無に
8 かかわらずプラチナ製剤を含むレジメンの術前薬物療法は標準療法である。

10 ◎背景

11 乳癌の標準的周術期化学療法はアント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
12 り、これらにプラチナ系薬剤を上乗せすることで得られる追加効果が *BRCA* キャリアにおいてあるの
13 か検証を行った。

15 ◎解説

16 2021 年第 1 版ガイドラインから今回のシステマティックレビュー施行する間に新たに報告された
17 *BRCA* 病的バリエント保持者を対象としてプラチナ製剤の有効性を検証したランダム化比較試験
18 (RCT) の報告はなかった。Keynote522 試験は再発高リスク TNBC を対象にプラチナ系薬剤を含む術
19 前化学療法に免疫チェックポイント阻害剤ペムブロリズマブを併用する有効性を示した第 3 相試験⁽¹⁾
20 であり、この試験結果よりプラチナ系薬剤を含む術前化学療法にペムブロリズマブを併用する治療が
21 *BRCA* 変異の有無にかかわらず標準治療となった。

22 GeparSixto: TNBC においてパクリタキセル、ドキソルビシン、ペバシズマブに対してカルボプラチ
23 ン上乗せ効果を検証した⁽²⁾。TNBC 全体 315 人ではカルボプラチンによる pCR の改善が認められたが、
24 *BRCA* 病的バリエント保持者 50 人のサブ解析では認められていない(カルボプラチンあり 65.4% vs
25 なし 65.7%)。

26 BrighTNess 試験: TNBC を対象とした術前 3 相 RCT で、そのうち 2 群でアントラサイクリン+タ
27 キサンの標準化学療法に対するカルボプラチンの上乗せ効果を検証した⁽³⁾。TNBC 全体 318 人ではカ
28 ルボプラチンの上乗せ効果は認められた (pCR 率カルボプラチンあり 58% vs なし 31%) が、*BRCA*
29 病的バリエント保持者 46 人のサブ解析では認められなかった。

30 CALGB 40603: TNBC を対象とした術前薬物療法の RCT でアントラサイクリン+タキサンの標準
31 化学療法にカルボプラチン and/or ペバシツマブの上乗せ効果を検証した 4 群の比較試験である⁽⁴⁾。
32 *BRCA* 病的バリエント保持者での解析がされなかったため *BRCA* 病的バリエント保持者における上乗
33 せ効果の報告は認めなかった。

34 TBCRC 031 (INFORM) 試験: *BRCA* 病的バリエントを保持するの HER2 陰性早期乳癌患者を対象と

1 したシスプラチンと AC 療法を比較した RCT⁽⁵⁾。シスプラチン群の pCR は 18%，AC 療法群は 26%
2 で、シスプラチンの優越性は認められず、アントラサイクリン系薬剤をシスプラチンで置き換えるこ
3 とは推奨できない。

4
5 **【参考文献】**

- 6 1. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-821.
- 7 2. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast
8 Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017 Oct 1;3(10):1378-
9 1385.
- 10 3. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant
11 chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018
12 Apr;19(4):497-509.
- 13 4. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After
14 Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. J
15 Clin Oncol. 2022 Apr 20;40(12):1323-1334.
- 16 5. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in
17 Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). J Clin Oncol. 2020 May
18 10;38(14):1539-1548.

1 乳癌 FQ2

2 乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、化学予防は推奨 3 されるか？

4 ◎ステートメント

6 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た化学予防に関しては現時点では積極的にを行うことを勧めるほどのデータはない。

9 ◎背景

10 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
11 エンの有効性が低いエビデンスレベルで *BRCA1* ならびに *BRCA2* に対して示されており、CQ5 で推
12 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
13 症病的バリエント保持者が増加することが予測される。現在、海外では *BRCA1* 病的バリエント保持者
14 を対象としてデノスマブを投与する試験(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04711109>)が、国内
15 では *BRCA2* 病的バリエント 保持者を対象としてタモキシフェン投与、MRI サーベイランス、リキッ
16 ドバイオプシーを行う試験(<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200222>)が実施されている。
17 今後も *BRCA1* と *BRCA2* に分けた化学予防の開発が必要である。

19 ◎解説

20 ① 乳癌発症予防効果

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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。

30 ② 生存期間

31 生存期間について検討された試験はない。

33 ③ 副作用

34 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)。

1 骨折 32%減少(RR=0.68,95%CI:0.51-0.92), 脳梗塞(RR=1.42, 95%CI:0.97-2.08),DVT(RR=1.44, 95%
2 CI:0.91-2.30), 白内障(RR=1.21, 95%CI:1.10-1.34), 虚血性心疾患(RR=0.91, 95%CI:0.54-1.52)),肺塞
3 栓症(RR=2.15, 95%CI:1.08-4.51))の発症率は既報と同等であった⁽³⁾。

4

5 ④ 患者のQOL

6 患者の QOL に関して検討された試験はない。

7

8 ⑤ 費用コストに関して検討された試験はない。

9

10 ◎まとめ

11 これまでの研究では, *BRCA* 病的バリエーション保持者に対して乳癌発症リスク低減を目的として化学
12 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。現在実施されている
13 *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する化学予防についての研究の結果を待って, 本 FQ は CQ として
14 *BRCA1* と *BRCA2* を分けて推奨を決定する必要がある。

15

16 【キーワード】

17 BRCA・Tamoxifen・chemoprevention・adverse event・cost・patient preference・patient satisfaction

18

19 【参考文献】

- 20 1. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among
21 women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
22 (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-6.
- 23 2. Hanley GE, McAlpine JN, Cheifetz R, Schrader KA, McCullum M, Huntsman D. Selected medical interventions in
24 women with a deleterious BRCA mutation: a population-based study in British Columbia. Curr Oncol.
25 2019;26(1):e17-e23.
- 26 3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention
27 of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer
28 Inst. 2005;97(22):1652-62.

29

1 乳癌 FQ3

2 *BRCA* 病的バリエーション保持者に対し、ブレスト・アウェアネス 3 (breast awareness) は推奨されるか？

5 ◎ステートメント

6 ブレスト・アウェアネス(breast awareness)は一般に広く推奨されており、*BRCA* 病的バリエーション保持
7 者においても、自身の乳房の状態に関心を持ち、がんの発症リスクおよび検診発見の難易やリスク低
8 減手術などの関連した知識をもつことは重要であり、推奨される。

10 ◎背景

11 ブレスト・アウェアネス (breast awareness) とは「乳房の意識化」とも訳され、女性自身が自分の
12 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生活習慣のことを指す。^{1) ~3)} ブレスト・
13 アウェアネス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
14 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・乳癌に関する知識や理解を
15 深める健康教育である。

16 2021 年 10 月、厚生労働省による「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部改
17 正により、がん予防重点健康教育において、自己触診に代わって、ブレスト・アウェアネスは推奨されて
18 おり、本邦での乳がん検診の対象とはならない 30 歳代の女性についても、ブレスト・アウェアネスの重
19 要性に関する指導が明記されている。⁴⁾

20 元々、ブレスト・アウェアネスは 90 年代に英国で普及された概念であり、本邦では、厚生労働行政
21 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
22 項目が提唱されている。^{5),6)}

- 23 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
24 チェック）
- 25 2. 気を付けなければいけない乳房の変化を知る（乳房のしこりや凹み、血性の乳頭分泌等）
- 26 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）
- 27 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）

28
29 *BRCA* 病的バリエーション保持者に対しては、対策型乳がん検診のみではなく、より若年からの乳癌専
30 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
31 については乳腺領域 CQ4 を参照）。本 FQ においてはブレスト・アウェアネスが *BRCA* 病的バリエ
32 ーション保持者にも推奨され得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ブレスト・アウェアネスに関して前 2021 年版の文献検索に加えて、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ブレスト・アウェアネスの妥当性を直接に評価した文献は認められなかった。がん教育や自己触診などブレスト・アウェアネスに関連する文献を用いて検討した。

① 全生存率(OS)

ブレスト・アウェアネス単独での全生存率に関する文献はないものの、*BRCA* 病的バリエント保持者を対象として、がんの発症前にリスク低減乳房切除や卵巣卵管切除を含めたガイドラインに基づくサーベイランスおよび予防を行うことで、全生存期間が改善したとの報告がある。⁷⁾ 単施設の後方視的解析であることや、解析対象となった人数が少ないこと、80%以上がアシュケナジー系ユダヤ人の報告であることなど、結果の解釈には注意が必要であるが、適切ながん教育・介入により生存率改善が期待される。

従来自己検診に関しては、死亡率を下げないという報告がある一方で、トレーニングを受けたうえで 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、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。^{8), 9)} また最後の検診から 12 カ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、*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、ブレスト・アウェアネスにより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。¹⁰⁾

② 費用対効果

該当文献なし

③ *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・乳癌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、教育を行うことで、自己検診の率が上昇することや遺伝学的検査に対する意識によって、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群の管理に関する意欲の上昇が報告されており、がん教育は有用な手段である可能性がある。¹¹⁾⁻¹³⁾ また、情報源としてはオンラインリソースを望むといったインタビュー調査の結果もあることから、*BRCA* 病的バリエント保持者への情報提供のモダリティについては今後検討が必要である。¹⁴⁾

④ *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。¹⁵⁾

ブレスト・アウェアネスを推奨する科学的な根拠を示すことは難しいが、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群への理解と医療的な介入が進むことでの生存率改善は期待され、ブレスト・アウェアネスにより、*BRCA*

1 病的バリエーション保持者における自身の健康管理への意欲改善や満足といったベネフィットは得られう
2 る。

3 *BRCA* 病的バリエーション保持者に関しては、一般的なブレスト・アウェアネスの内容だけではなく、対
4 策型乳がん検診に代えて、年に一度の造影乳房 MRI 等のより綿密なサーベイランスや発症リスク・リ
5 スク低減手術の情報提供を含めたがん健康教育としての広い意味でのブレスト・アウェアネス が推奨
6 されるであろう。

7

8 【キーワード】

9 BRCA・breast neoplasms・breast awareness・cost・patient preference・patient satisfaction

10

11 【参考文献】

- 12 1) 吉野郁, 江藤宏美. Breast Awareness 支援のプログラム開発とプロセス評価. 日本助産学会誌. 2010 ; 24 (2) :
13 375-85
- 14 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,
15 2019.
- 16 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 第 6 版. 金原出版, 2019.
- 17 4) 厚生労働省. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針 (令和 3 年 10 月 1 日一部改正)
- 18 5) Graham H. The nurse's role in promoting breast awareness to women. Nurs Times. 2005 ; 101 (41) : 23-4.
19 [PMID : 16255100]
- 20 6) 植松孝悦, 笠原善郎, 鈴木昭彦, 他. 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. 2020 ; 29
21 (1) : 27-33.
- 22 7) Hadar T, Mor P, Amit G, et al. Presymptomatic Awareness of Germline Pathogenic BRCA Variants and Associated
23 Outcomes in Women With Breast Cancer. JAMA Oncol. 2020 Sep 1;6(9):1460-1463. [PMID: 32644100]
- 24 8) Horsman D, Wilson BJ, Avarad D, et al ; National Hereditary Cancer Task Force. Clinical management
25 recommendations for surveillance and risk-reduction strategies for hereditary breast and ovarian cancer among
26 individuals carrying a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation. J Obstet Gynaecol Can. 2007 ; 29 (1) : 45-60.
27 [PMID : 17346477]
- 28 9) Cao A, Huang L, Shao Z. The Preventive Intervention of Hereditary Breast Cancer. Adv Exp Med Biol. 2017 ; 1026 :
29 41-57. [PMID : 29282679]
- 30 10) Kaas R, Muller SH, Hart AA, et al. Stage of breast cancers found during the surveillance of women with a familial or
31 hereditary risk. Eur J Surg Oncol. 2008 ; 34 (5) : 501-7. [PMID : 17555911]
- 32 11) Eisinger F, Alby N, Bremond A, et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian
33 cancer : the French National Ad Hoc Committee. Ann Oncol. 1998 ; 9 (9) : 939-50. [PMID : 9818066]
- 34 12) Visser A, Bos WC, Prins JB, et al. Breast self-examination education for BRCA mutation carriers by clinical nurse
35 specialists. Clin Nurse Spec. 2015 ; 29 (3) : E1-7. [PMID : 25856039]
- 36 13) Fang SY, Hsieh LL, Hung CF, et al. Attitude towards hereditary cancer risk management among women with cancer
37 in Taiwan. Support Care Cancer. 2022 Apr;30(4):3625-3632. [PMID: 35028717]
- 38 14) Yuen J, Fung SM, Sia CL, et al. An in-depth exploration of the post-test informational needs of BRCA1 and BRCA2
39 pathogenic variant carriers in Asia. Hered Cancer Clin Pract. 2020 Oct 23;18:22. [PMID: 33110458]
- 40 15) Spiegel TN, Hill KA, Warner E. The attitudes of women with BRCA1 and BRCA2 mutations toward clinical breast
41 examinations and breast self-examinations. J Womens Health (Larchmt) . 2009 ; 18 (7) : 1019-24. [PMID :
42 20377375]

43

1 乳癌 FQ4

2 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？

3 ◎ステートメント

4 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
5 法はない。

6 ◎背景

7 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
8 ても、一定数のオカルト癌が存在することが知られている。こういった、オカルト癌がその後の治療
9 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。

10 ◎解説

11 *BRCA* 病的バリエーション保持者に対するリスク低減乳房切除検体の病理検索に関して、下記のキーワ
12 ードを用いて文献検索を行ったところ、病理検索方法について直接に評価した文献は認められなかつ
13 したが、関連する文献にて以下を検討した。

14 ① オカルト癌の発見率

15 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。

16 ② 術前の画像検査

17 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
18 り、ばらつきが多い。

19 ③ 術後病理検索

20 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
21 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、各領域と乳頭部から
22 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
23 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
24 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。

25 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
26 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
27 ~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を作製しま
28 29 30 31 32 33 34

1 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
2 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」と紹
3 介している。https://www.jbcs.gr.jp/uploads/files/info/2023/HBOC_tebiki_23.0531.pdf

4 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
5 リングして検索する施設は稀であり，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
6 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
7 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ことなどで対応すると良いかも
8 しれない。

9

10 【キーワード】

11 BRCA・breast neoplasms・occult breast cancer・risk reducing mastectomy・pathological
12 examination・cost・patient preference・patient satisfaction

13

14 【参考文献】

- 15 1) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, et al. Breast cancer after
16 prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001; 345 (3): 159-
17 64. [PMID:11463009]
- 18 2) Hoogerbrugge N, Bult P, de Widt-Levert LM, Beex LV, Kiemeny LA, et al. High prevalence of premalignant
19 lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21
20 (1): 41-5. [PMID:12506168]
- 21 3) Kauff ND, Brogi E, Scheuer L, Pathak DR, Borgen PI, et al. Epithelial lesions in prophylactic mastectomy specimens
22 from women with BRCA mutations. *Cancer.* 2003; 97 (7): 1601-8. [PMID:12655515]
- 23 4) Hermsen BB, von Mensdorff-Pouilly S, Fabry HF, Winters HA, Kenemans P, et al. Lobulitis is a frequent finding in
24 prophylactically removed breast tissue from women at hereditary high risk of breast cancer. *J Pathol.* 2005; 206 (2):
25 220-3. [PMID:15880615]
- 26 5) Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, et al. Selective use of sentinel lymph node
27 surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer.* 2006; 107 (7): 1440-7. [PMID:16955504]
- 28 6) Black D, Specht M, Lee JM, Dominguez F, Gadd M, et al. Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy:
29 preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (9): 2477-84. [PMID:17587091]
- 30 7) Isern AE, Loman N, Malina J, Olsson H, Ringberg A. Histopathological findings and follow-up after prophylactic
31 mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. *Eur J*
32 *Surg Oncol.* 2008; 34 (10): 1148-54. [PMID:18434071]
- 33 8) McLaughlin SA, Stempel M, Morris EA, Liberman L, King TA. Can magnetic resonance imaging be used to select
34 patients for sentinel lymph node biopsy in prophylactic mastectomy? *Cancer.* 2008; 112 (6): 1214-21.
35 [PMID:18257089]
- 36 9) Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2

- 1 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Ann Surg.* 2010; 251 (3): 488-92. [PMID:20134318]
- 2 10) Yamauchi H, Okawa M, Yokoyama S, Nakagawa C, Yoshida R, et al. High rate of occult cancer found in prophylactic
3 mastectomy specimens despite thorough presurgical assessment with MRI and ultrasound: findings from the
4 Hereditary Breast and Ovarian Cancer Registration 2016 in Japan. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172 (3): 679-87.
5 [PMID:30203341]
- 6 11) Domingo Breton M, Allue Cabanuz M, Castan Villanueva N, Arribas Del Amo MD, Gil Romea I, Guemes Sanchez A.
7 CBCRisk model to determine the risk of contralateral breast cancer in sporadic breast cancer. *Cir Esp (Engl Ed).*
8 2021; 99 (10): 724-9. [PMID:34764058]
- 9 12) Lozar T, Zgajnar J, Perhavec A, Blatnik A, Novakovic S, Krajc M. Trends and timing of risk-reducing mastectomy
10 uptake in unaffected BRCA1 and BRCA2 carriers in Slovenia. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47 (8): 1900-6.
11 [PMID:33812767]
- 12 13) Waaijer L, Filipe MD, Simons J, van der Pol CC, de Boorder T, et al. Detection of breast cancer precursor lesions by
13 autofluorescence ductoscopy. *Breast Cancer.* 2021; 28 (1): 119-29. [PMID:32725533]
- 14 14) John CS, Fong A, Alban R, Gillen J, Moore KM, et al. Breast cancer surveillance following ovarian cancer in BRCA
15 mutation carriers. *Gynecol Oncol.* 2022; 164 (1): 202-7. [PMID:34862065]
- 16 15) Wong SM, Ferroum A, Apostolova C, Alhassan B, Prakash I, et al. Incidence of Occult Breast Cancer in Carriers of
17 BRCA1/2 or Other High-Penetrance Pathogenic Variants Undergoing Prophylactic Mastectomy: When is Sentinel
18 Lymph Node Biopsy Indicated? *Ann Surg Oncol.* 2022; 29 (11): 6660-8. [PMID:35616744]
- 19 16) Thompson JL, Sinco BR, McCaffrey RL, Chang AE, Sabel MS, et al. Prophylactic mastectomy and occult
20 malignancy: Surgical and imaging considerations. *J Surg Oncol.* 2023; 127 (1): 18-27. [PMID:36069388]
- 21

1 乳癌 FQ5

2 男性の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、乳癌の一次予防・二次 3 予防は推奨されるか？

4 ◎ステートメント

6 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
7 れ、特に、*BRCA2* 病的バリエント保持者の場合や、乳癌の既往歴がある場合、*BRCA* 病的バリエントに
8 加えその他の男性乳癌リスク要因がある場合に画像診断の実施が考慮される。
9 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。

10 ◎背景

12 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、頻度が低い疾患である。男性乳癌
13 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⁾、発見時の組織学的グレ
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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)}。

19 男性乳癌の発症リスクを上昇させる因子としては、乳癌等の家族歴があること、Klinefelter (クライ
20 ンフェルター) 症候群や他の遺伝的要因があることが知られているが^{1) 3)}、特に生殖細胞系列の *BRCA*
21 病的バリエントは男性乳癌の発症リスクを上昇する因子として知られており、男性乳癌患者のうち
22 *BRCA* 病的バリエント保持者は *BRCA1* で 4%、*BRCA2* で 4~14%であると報告されている^{5) 6)}。ま
23 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%、
24 *BRCA2* の場合には 7~8%のリスクであると報告されている⁶⁾。その他、片側乳癌発症後の対側乳癌の
25 発症率は一般男性集団が 2.7%であるのに対し、*BRCA* 病的バリエント保持者では 15.2%と報告されて
26 おり⁷⁾、対側乳癌のリスクも大きな差がみられる。発生した腫瘍の悪性度に関しては、*BRCA* の生殖
27 細胞系列の病的バリエント保持者の男性乳癌と、*BRCA* 病的バリエントを持たない男性乳癌の全生存
28 率を比較したときに有意差はなかったという報告がある⁸⁾。

29 がん一次予防はリスク低減手術のようにがんの発生を予防することが目的で、がん二次予防はがん
30 を早期発見することにより重症化を防ぐことが目的である。男性乳癌の一次予防について、*BRCA2* 病
31 的バリエント保持者であったとしても、男性乳癌の浸透率は 8%以下と一般女性の生涯乳癌発症率と同
32 等かそれ以下であり、RRM 等を積極的に推奨する根拠に乏しい。二次予防については、海外のガイド
33 ラインにて推奨されているものもあり、画像診断の有用性については、乳癌既発症の場合と、乳癌未発
34 症の場合は男性乳癌の家族歴がある場合、*BRCA* の他にも男性乳癌リスク要因を持つ場合、*BRCA2* 病的

1 バリエントがある場合に明示されている。詳細については解説を参照。
 2 男性の *BRCA* 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
 3 ついて情報が少なく具体的な方法や時期等について提唱することが現段階では困難であるといえる。
 4 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
 5 の普及は望ましいと考えられる。男性の場合 *BRCA* に関連したがんの発症リスクが上昇するというこ
 6 とについて、十分な患者教育がされていない傾向にあるという報告がある⁹⁾。男性にも乳癌が発症す
 7 るという概念が一般に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
 8 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
 9 療行動等も含めた二次予防の普及が望まれる。今後は更なるデータを集積し検討を行っていくべき課
 10 題の1つであろう。

11

12 ◎解説

13 ① 乳癌発症予防効果

14 一次予防の効果

15 アメリカにおいて *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
 16 めた症例について CRRM が実施された報告と¹⁰⁾、イタリアで男性乳癌の家族歴のある *BRCA2* 病的
 17 バリエントを有するがん未発症の男性に対する BRRM が実施された報告がある¹¹⁾。一次予防に関す
 18 る報告はこれらのケースレポートのみであった。

19

20 二次予防の効果

21 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⁾
 22 ⁵⁾、またマンモグラフィによるスクリーニングのがん検出率は4.9/1000で一般女性と同等であるとい
 23 う報告もあり¹²⁾、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
 24 示唆されるような報告がいくつかあった^{3) 13) 14)}。しかし、報告件数自体は少なく、これらの報告の
 25 多くは *BRCA* 病的バリエント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
 26 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。

27 副作用、患者の QOL、合併症、費用に関しては報告されている文献はなかった。

28

29 ◎海外のガイドラインにおける推奨

30 NCCN のガイドラインでは *BRCA1/2* の生殖細胞系列の病的バリエントを有する男性について、35
 31 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、
 32 特に *BRCA2* に病的バリエントをもつ男性は50歳から、もしくは男性乳癌の家族歴がある場合には最
 33 も若く男性乳癌を発症したものの診断時年齢より10歳若い年齢から、1年毎にマンモグラフィを実施す
 34 ることが検討されるとしている⁶⁾。NCCN のガイドラインにおいて、女性化乳房症は、エストロゲン活
 35 性の増加でもたらされるが、直接的な乳癌の危険因子ではなく、男性がマンモグラフィを受ける上での
 36 要件とはしないとしている。

37 ESMO のガイドラインでは *BRCA2* の生殖細胞系列のバリエントを有する男性は、自身の乳房や乳頭

1 の変化や症状に注意し,それに応じて医療機関を受診することが推奨される。また, *BRCA2* の生殖細胞
2 系列のバリエーションを有する男性でかつ,女性化乳房症や Klinefelter 症候群など,そのほかの男性乳癌のリ
3 スクを上昇させる要素がある場合には, 50 歳から, もしくは男性乳癌の家族歴がある場合には最も若く
4 男性乳癌を発症したものの診断時年齢より 10 歳若い年齢から, 1 年毎にマンモグラフィもしくは超音
5 波検査の実施を考慮するべきであるとしている¹⁵⁾。

6 ASCO のガイドラインでは, 乳癌未発症の *BRCA* 生殖細胞系列のバリエーションを有する男性について
7 の記述はないが, 乳癌既往があり遺伝的に乳癌になりやすい素因を持つ場合に, 1 年毎のマンモグラフィ
8 実施を推奨している¹⁶⁾。

9

10 【キーワード】

11 surveillance :

12 BRCA ・ breast neoplasms ・ male ・ surveillance ・ adverse event ・ cost ・ patient preference

13 patient satisfaction risk reduction treatment :

14 BRCA ・ breast neoplasms ・ male ・ risk reducing mastectomy ・ complication ・ cost ・ patient
15 preference ・ patient satisfaction

16

17 【参考文献】

18 1) Reis LO, Dias FG, Castro MA, et al. Male breast cancer. *Aging Male*.2011 ; 14 (2) : 99-109. [PMID : 21204612]

19 2) Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, et al ; kConFab Investigators, et al. Male breast cancer in *BRCA1* and
20 *BRCA2* mutation carriers : pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*. *Breast*
21 *Cancer Res*. 2016 ; 18 (1) : 15. [PMID : 26857456]

22 3) Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of male breast cancer : ASCO Guideline. *J Clin Oncol*.
23 2020 ; 38 (16) : 1849-63. [PMID : 32058842]

24 4) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer.
25 Ver1.2024

26 5) Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, et al. Male breast cancer : risk factors, diagnosis, and management
27 (Review) . *Oncol Rep*. 2010 ; 24 (5) : 1115-20. [PMID : 20878100]

28 6) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-
29 Risk Assessment : Breast, Ovarian, and Pancreatic, Ver2. 2024

30 7) Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P, et al. Clinical and pathologic characteristics of *BRCA*-positive and *BRCA*-negative
31 male breast cancer patients : results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 ;
32 134 (1) : 411-8. [PMID : 22527108]

33 8) Doğan İ, Aydın E, Yazıcı H, Saip P. Comparison of Clinical, Pathological, and Prognostic Features in *BRCA* Mutant
34 and Wild-Type Male Breast Cancer Patients. *Eur J Breast Health*. 2022 Oct 1;18(4):323-328. [PMID: 36248747]

35 9) Dean M, Campbell-Salome G, Rauscher EA. Engaging Men With *BRCA*-Related Cancer Risks: Practical Advice for
36 *BRCA* Risk Management From Male Stakeholders. *Am J Mens Health*. 2020 May-Jun;14(3):1557988320924932.
37 [PMID: 32449425]

38 10) Gao Y, Goldberg JE, Young TK, et al. Breast cancer screening in high-risk men : a 12-year longitudinal
39 observational study of male breast imaging utilization and outcomes. *Radiology*. 2019 ; 293 (2) : 282-91.
40 [PMID : 31526252]

- 1 11) Combi F, Razzaboni E, et al . Male bilateral risk-reducing mastectomy: Report of a case. Breast J. 2020
2 Oct;26(10):2135-2136. [PMID: 32519448]
- 3 12) Marino MA, Gucalp A, Leithner D, et al. Mammographic screening in male patients at high risk for breast cancer :
4 is it worth it? Breast Cancer Res Treat. 2019 ; 177 (3) : 705-11. [PMID : 31280425]
- 5 13) Freedman BC, Keto J, Rosenbaum Smith SM. Screening mammography in men with BRCA mutations : is there a
6 role? Breast J. 2012 ; 18 (1) : 73-5. [PMID : 22226069]
- 7 14) Guiahi M, Gabram SG, Albain KS, et al. Clinical factors used to support prophylactic mastectomy for a male BRCA2
8 mutation carrier. Surgery. 2006 ; 139 (5) : 704-6. [PMID : 16701105]
- 9 15) Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org.
10 Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice
11 Guideline. Ann Oncol. 2023; 34(1): 33-47. [PMID: 36307055]
- 12 16) Hassett MJ, Somerfield MR, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Jun
13 1;38(16):1849-1863. [PMID: 32058842]
- 14

1 乳癌 FQ6 (乳腺・婦人科合同)

2 **BRCA 病的バリエントを保持する乳癌患者で挙児希望がある場合に** 3 **生殖補助医療は推奨されるか？**

5 ◎ステートメント

6 *BRCA1/2* 病的バリエント保持乳癌患者における妊娠に関して、流早産や奇形の増加は認めない、また
7 母体の予後を悪化させない等の、安全性に関するエビデンスが報告されてきている。

8 *BRCA1/2* 病的バリエント保持者において、特に乳癌などに罹患した場合には、将来妊娠・出産を希望
9 し、原疾患の治療により卵巣機能の低下が予想される患者に対して、妊孕性温存療法として胚凍結
10 (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。
11 しかしながら、それらの安全性ならびに有効性に関するエビデンスは限定的である。胚・卵子凍結
12 に関して、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者では、卵巣予備能低下 (卵胞数の減少) による採卵数ならび
13 に凍結卵子数の低下に関する報告があるが、妊娠率や生児獲得率の低下につながる十分なエビデンス
14 があるとは言えない。

15 *BRCA1/2* 病的バリエントに対する着床前遺伝学的遺伝学的検査 (pre-implantation genetic testing
16 for monogenic disorders: PGT-M) の選択肢が *BRCA1/2* 病的バリエント保持者にも生じうるが、日本
17 産科婦人科学会の見解における重篤性の定義からは、現時点で HBOC を理由とした申請が PGT-M の対象
18 として承認される可能性は低い。

20 ◎背景

21 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 11 人に 1 人 (2021
22 年) となり⁽¹⁾、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ている。現時点において、胚凍
23 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
24 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
25 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/
26 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
27 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。悪性腫瘍に罹患した女性は治療により
28 妊孕性が失われることが予測され、治療前に未受精卵子・胚・受精卵、または卵巣組織を凍結・保存
29 し、治療終了後に生殖補助医療にて妊娠を図る方法が考えられる。日本産科婦人科学会は、この医療
30 を悪性腫瘍の治療で発生する副作用対策の一環としての「医療行為」と位置づけ、悪性腫瘍の治療を
31 受ける時期に挙児希望が無い場合でも、本人が希望する場合には実施を認めている。卵巣組織凍結に
32 よる初の生児獲得の海外報告は 2004 年であるが、それ以降生児獲得例の報告は増加しており、児の異
33 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。

34 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、
35 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

1 結・保存に関する登録施設」⁽¹⁾として認定された施設で実施されている
2 (http://www.jsog.or.jp/facility_program/search_result_facility.php)⁽²⁾。また、これらの妊孕性温存療法
3 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
4 療ガイドライン 2017 年版」⁽³⁾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
5 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
6 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
7 収集が本格化されている。

8 2021 年 4 月から厚生労働省により、「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」
9 が開始された。本事業は、将来子どもを産み育てることを望む小児・AYA 世代のがん患者等が希望を
10 もってがん治療等に取り組めるように、将来子どもを授かる可能性を温存するための妊孕性温存療法
11 及び妊孕性温存療法により凍結した検体を用いた生殖補助医療に要する費用の一部を助成し、その経
12 済的負担の軽減を図るとともに、患者からの臨床情報等のデータを収集し、妊孕性温存療法及び温存
13 後生殖補助医療の妊娠・出産に至る割合などの有効性や、原疾患治療成績および生殖補助医療の合併
14 症などの安全性のエビデンス創出、長期にわたる検体保存のガイドライン作成等の妊孕性温存療法及
15 び温存後生殖補助医療の研究を促進することを目的としている。厚生労働行政推進調査事業費（がん
16 対策推進総合研究事業）「小児・AYA 世代がん患者等に対する妊孕性温存療法のエビデンス確立を志向
17 した研究—安全性（がん側のアウトカム）と有効性（生殖側のアウトカム）の確立を目指して」研究
18 班が主体となり、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会、日本がん・生殖医療学会と国と自治体が
19 協力し、地域がん・生殖医療ネットワークの整備されている地域において、妊孕性温存実施施設と患
20 者が、日本がん・生殖医療学会の症例登録制度 (JOFR) に参加することを条件としている。

21 乳癌が成人自女性のがん罹患率第 1 位で、年間 1 万人の生殖可能年齢の乳癌患者が発症している。
22 妊孕性温存を考慮する乳癌患者は、根治や長期予後が期待できる Stage0-III の患者である。これらの
23 患者に対する標準的治療は、手術に加え必要に応じて集学的治療が併用されるために、手術の前後に
24 施行される化学療法はホルモン療法による妊孕性低下が懸念される。化学療法では投与される薬剤の
25 種類と量により卵巣毒性が懸念され、乳癌患者における化学療法導入前の妊孕性温存治療が考慮され
26 る。「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」では術後化学療
27 法の遅延は出来る限り短くすべきとしており、可能であれば術後 4 週間以内、遅くとも 8-12 週以内の
28 開始が妥当としている。一方で、術前化学療法の開始遅延は容認されず、可及的速やかに妊孕性温存
29 療法を行い、化学療法開始時期の遵守が勧められている⁽³⁾。乳癌患者に対するホルモン療法の投薬期間
30 は 5-10 年と長期にわたるため、ホルモン療法終了時に患者の妊孕性が低下していることも十分考えら
31 れる。更には、ホルモン受容体陽性乳癌では、卵巣刺激によるホルモン環境の変化が乳癌に対して影
32 響を与える可能性も懸念される。以上のことを背景に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構
33 (AMED)革新的がん医療実用化研究事業「生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラ
34 ットフォームの形成研究班」による「がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル」は、挙児希望
35 を有する乳癌患者に勧められる妊孕性温存療法に関して、Stage0-III の乳癌患者に対して妊孕性温存が
36 考慮され、パートナーがいない場合は卵子凍結保存、パートナーがいる場合は胚凍結保存を推奨する
37 としている。卵巣組織凍結保存は研究段階であるが、卵子または胚凍結保存までの時間的猶予が無い

1 場合や思春期前などで排卵誘発が困難な場合は、パートナーの有無に関わらず施行可能施設において
2 考慮されるとしている⁽⁴⁾。

3 このような背景をもとに、既に乳癌を発症した *BRCA1/2* 病的バリエントの保持者に対する妊孕性温
4 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。2020 年より HBOC 診療
5 が一部保険診療化したことに伴い、乳癌及び卵巣癌患者における *BRCA1/2* 病的バリエントの検索が保
6 険診療で広く行われている。更には、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者の実数が増加するに伴い、がん
7 未発症での血縁者診断も増加している。こうした現状により、妊娠可能な若年時に HBOC の診断とな
8 るポピュレーションが増加している。しかしながら、乳癌既発症の *BRCA1/2* 病的バリエントの保持者
9 に対する妊孕性温存療法の実数は不明である。また、一般的に「医学的な適応」は既に発症した疾患
10 を有する場合を対象としているため、乳癌を発症していない保因者に関する妊孕性温存療法は、厳密
11 には“社会的適応”となる可能性があり、妊孕性温存療法の実施に関して慎重な議論が求められる。

12 また、このような生殖補助医療の過程において、*BRCA1/2* 病的バリエントに対する着床前遺伝学的
13 検査の選択も技術的には可能となっている。しかしながら、我が国における単一遺伝子疾患を対象と
14 した PGT-M は、“重篤性”がある疾患を対象に日本産科婦人科学会で承認してきた経緯がある。“重篤
15 性”の定義は、「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれ
16 る状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高
17 い治療を行う必要がある状態」となっており⁽⁵⁾、現段階で HBOC を理由とした申請が承認される可能
18 性は非常に低い。一方で、海外の一部の国（アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、オランダ等）
19 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
20 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
21 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、米国小児科学会など一部の団体は、予
22 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
23 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
24 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に鑑み、日本産科婦人科学会を含めた有
25 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。

26

27 ◎解説

28 ① *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する妊娠の安全性

29 乳癌治療後の妊娠についての安全性に関するエビデンスは依然少ないが、*BRCA1/2* 病的バリエント
30 保持乳癌患者における妊娠に関する安全性のエビデンスが報告されてきている。2020 年に報告された、
31 1252 名の *BRCA1/2* 病的バリエント保持乳癌患者に関する国際共同の多施設後方視的研究では、10 年
32 間での妊娠率は約 20%であり、一般集団と比較して流産・奇形などは増加しなかったことが示され
33 ている。また、*BRCA1/2* 病的バリエントを有する乳癌患者における乳癌後の妊娠が無増悪生存期間及
34 び全生存期間において母体の予後を明らかに悪化させることが無かったことも示されている⁽⁶⁾。また、
35 ホルモン受容体陽性乳癌患者は、術後にホルモン治療を受けることが多く、その期間が妊娠率の低下
36 につながるものが懸念されている。国際共同多施設前向き試験である POSITIVE 試験では、術後ホル
37 モン療法を 18~30 ヶ月受けている 42 歳以下の妊娠を希望する 518 人の患者において、3 ヶ月の休業

1 期間の後に最長 2 年間の挙児獲得を試みた。追跡期間中央値 41 か月の時点で、368 人 (74.0%) の妊
2 娠が報告された。44 人 (8.9%, 95%CI: 6.3-11.6) の患者に再発がみられたが、その割合はコントロー
3 ル群と比較して同等であった (9.2%, 95%CI: 7.6-10.8) ⁽⁷⁾。追跡期間が短い長期的な予後に関する報
4 告では無いこと、再発リスクが低い患者がより妊娠を試みやすい Healthy Mother Effect というバイア
5 スが含まれる可能性には留意する必要がある。

6

7 ② *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する生殖補助医療 (ART) の安全性

8 *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における生殖補助医療 (ART) の安全性に関して、メタアナリシス
9 では、乳癌の家族歴を有する女性、*BRCA1/2* 病的バリエントを有する女性において ART による乳癌
10 罹患率の有意な増加は認めないとされている。オッズ比は、一般的な遺伝的素因がある女性で 1.18
11 (95%信頼区間 0.96-1.45)、乳癌家族歴のある女性で 1.35 (95%信頼区間 0.97-1.89)、*BRCA1/2* 病的
12 バリエント保持者の女性で 1.02 (95%信頼区間 0.74-1.4) であった ⁽⁸⁾。30 施設が参加した国際共同の
13 多施設後方視研究による 168 名の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における妊娠に関する報告では、
14 自然妊娠した群 (非 ART 群) (146 名) と比較して、生殖補助医療を受けた群 (ART 群) (22 名) に
15 おいて、出産年齢が高く (年齢中央値:39.7 歳 vs 35.4 歳)、分娩時の合併症率が高いことが示されてい
16 る (22.1% vs 4.1%)。妊娠からの追跡期間の中央値は、ART 群で 3.4 年 (0.8-8.6 年)、非 ART 群で 5.0
17 年 (0.8-17.6 年) であった。ART 群で 2 名 (9.1%)、非 ART 群で 40 名 (27.4%) に再発を認め、ART
18 群で死亡は無く、非 ART 群で 10 名 (6.9%) に死亡を認めた。結論としては、*BRCA1/2* 病的バリア
19 ント保持者の ART に関して、母子に関する安全性の問題は無いとしている ^{(9) (10)}。イスラエルからの
20 単施設における後方視的検討でも、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する生殖補助医療は、治療内
21 容にかかわらず、乳癌リスクの増加とは明らかな関連は無いとしている ⁽¹¹⁾。

22

23 ③ *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する胚・卵子凍結の安全性

24 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
25 卵巣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
26 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
27 分泌されることから、特に乳癌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、乳癌
28 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
29 併用した COS が一般化しつつある。これまでのところ、アロマターゼ阻害剤併用の COS によって
30 胚・卵子凍結を実施した際、明らかな乳癌ならびに卵巣癌の発症リスク上昇や再発率の上昇は認めら
31 れていない。ただし、そのエビデンスは限定的である ^{(12) (13) (14)}。

32

33 ④ *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する妊孕性温存治療・胚・卵子凍結の有効性

34 胚・卵子凍結に関して、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者では、複数のシステマティックレビューと
35 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
36 れている ^{(15) (16) (17, 18) (19)}。カナダからの妊孕性温存治療を受けた乳癌患者 132 症例による単施設におけ
37 る症例対照研究では、*BRCA1/2* を含めた乳癌関連遺伝子に病的バリエントを保持する 40 名の遺伝性

1 乳癌患者と、92 名の非遺伝性乳癌患者において、採取された卵子総数、成熟卵子数、凍結保存された
2 卵子数において有意差を認めなかった。この報告では、遺伝性乳癌患者群の方が、得られた受精卵数
3 (5.15 ± 6.6 vs 2.90 ± 4.2 , $p=0.054$) 及び凍結胚盤胞数 (3.35 ± 3.7 vs 1.9 ± 2.8 , $p=0.046$) が多かったこ
4 とも報告されている⁽²⁰⁾。BRCA1/2 病的バリエーション保持者の卵巣予備能に関するメタアナリシスでは、
5 41 歳以下の BRCA1/2 病的バリエーション保持者は、41 歳以下の BRCA1/2 病的バリエーション非保持者の女
6 性と比較して抗ミュラー管ホルモン (AMH) 値が低い傾向があることが報告されている。この傾向は、
7 BRCA2 病的バリエーション保持者には認められなかった。若年の BRCA1 病的バリエーション保持者は、非保
8 持者の女性と比較して AMH レベルが低いために、卵巣予備能が低下している可能性が示唆されてい
9 る。一方で、AMH レベルの低下が妊娠率の低下につながるかについては十分なエビデンスがあるとは
10 言えない⁽²¹⁾。イタリアからの単施設の報告において、BRCA1 患者は卵巣予備能の低下および凍結保存
11 に適した成熟卵子数の減少が確認され、早発卵巣不全のリスクが高いことが示された。一方で BRCA2
12 病的バリエーション保持者においてはこのような傾向は確認されなかったとしている⁽¹⁹⁾。前向きランダム
13 化試験を行うことは不可能であり、このようなエビデンスが今後も蓄積される場合は BRCA1 病的バ
14 リエーション保持者に対して、より早い段階での不妊・妊孕性温存の選択肢を検討することが考慮される
15 かもしれない。BRCA1/2 病的バリエーション保持者の妊孕性温存治療・胚・卵子凍結に関する知見は少し
16 ずつ蓄積されてきており、妊孕性を有する BRCA1/2 病的バリエーション保持者に対して、遺伝カウンセリングととも
17 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
18 しながら、本知見を否定する報告もあり^(22, 23)、確立した見解に至ったとは言えない。

19

20 ⑤ BRCA1/2 病的バリエーション保持者に対する卵巣組織凍結

21 女性における妊孕性温存手段の一つとして卵巣凍結保存が選択できるが、その大きな特徴は卵巣を
22 摘出して凍結保存するために手術が必要となることである。一方で、排卵誘発を必要としないために
23 温存手術まで速やかに行うことが可能となる。いまだ臨床研究段階の技術であり、特に国内において
24 は報告症例が少なく、その成功率に関する情報も少ない。現時点においては、BRCA1/2 病的バリエ
25 ーション保持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、
26 BRCA1/2 病的バリエーション保持者では、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、
27 一般の乳がん患者の症例と比べても、適応とすることに反対する意見が多いとの報告もある。今後、
28 慎重な議論が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
29 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)、なかでも卵巣がん患者の場合にはその
30 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
31 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
32 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
33 州ヒト生殖発生医学会 (The European Society of Human Reproduction and Embryology: ESHRE) の
34 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
35 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
36 去することを条件として許容する姿勢を示している⁽²⁴⁾。

37

⑥ *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における 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、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⁽²⁵⁾。そのような現状において、*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエント保持者を対象とした欧米における横断研究では、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者の 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^{(26) (27) (28) (29) (30)}。報告は限られているが、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対して、体外受精及びそれに伴う PGT-M を行ない、次世帯での病的バリエントに起因した罹患者を減少させることは費用対効果が高いとする視点からの報告もある⁽¹⁹⁾。なお、本邦の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における PGT-M 希望に対する意識調査のデータはない。

⑦ *BRCA1/2* 病的バリエント保持者における 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* 病的バリエント保持者カップル（うち男性病的バリエント保持 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ントを有さない 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* 病的バリエント保持女性 36 名のうち 2 名が乳がんを発症した。よって、未発症病的バリエント保持者を対象とした 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。

⑧ *BRCA1/2* 病的バリエント保持者の拳児及び妊孕性温存に対する意向

BRCA1/2 病的バリエント保持者及び非保持者の妊娠期に関する意識調査の報告がされている。病的バリエント保持者は非保持者と同様に将来の妊孕性に不安を感じ、妊孕性温存を選択する傾向が認められたとしている。一方で、がんリスク遺伝性に対する懸念は保持者の方に多く見られ、一部の保因者では将来の妊娠を望まないという決断に影響を与えたことから、着床前遺伝学的検査を含む子孫への伝播を予防する戦略に関するカウンセリングの重要性が強調されている⁽³¹⁾。

【参考文献】

1. 令和 4 年度臨床倫理管理委員会 登録・調査小委員会報告（2021 年分の体外移植・胚移植等の臨床実施成績及び 2023 年 7 月における登録施設名）日本産婦人科学会雑誌 75 巻 9 号 883-904.
2. 日本産婦人科学会, 施設一覧 http://www.jsog.or.jp/facility_program/search_result_facility.php.
3. 日本癌治療学会. 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. 金原出版. 2017.
4. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成 研究班(代表 大須賀稜)」編 がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル.
5. 日本産科婦人科学会誌. 75(8)p796-797.
6. Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. J Clin Oncol. 2020;38(26):3012-23.
7. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1645-56.

- 1 8. Liu X, Yue J, Pervaiz R, Zhang H, Wang L. Association between fertility treatments and breast cancer risk in women
2 with a family history or BRCA mutations: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*.
3 2022;13:986477.
- 4 9. Condorelli M, Bruzzone M, Ceppi M, Ferrari A, Grinshpun A, Hamy AS, et al. Safety of assisted reproductive
5 techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history
6 of breast cancer. *ESMO Open*. 2021;6(6):100300.
- 7 10. Maksimenko J, Irmejs A, Gardovskis J. Pregnancy after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Hered Cancer*
8 *Clin Pract*. 2022;20(1):3.
- 9 11. Perri T, Naor-Revel S, Eliassi-Revivo P, Lifshitz D, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and breast cancer risk
10 in Jewish Israeli BRCA mutation carriers. *Fertil Steril*. 2021;116(2):538-45.
- 11 12. Chen LM, Blank SV, Burton E, Glass K, Penick E, Woodard T. Reproductive and hormonal considerations in women
12 at increased risk for hereditary gynecologic cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for
13 Reproductive Medicine Evidence-Based Review. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1034-42.
- 14 13. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of fertility treatments in BRCA1/2 mutation carriers and risk
15 for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):715-20.
- 16 14. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in
17 Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364-71.
- 18 15. Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. *Biol*
19 *Reprod*. 2015;93(3):67.
- 20 16. de la Noval BD. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation
21 women. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(5):1099-103.
- 22 17. Turan V, Bedoschi G, Emirdar V, Moy F, Oktay K. Ovarian Stimulation in Patients With Cancer: Impact of Letrozole
23 and BRCA Mutations on Fertility Preservation Cycle Outcomes. *Reprod Sci*. 2018;25(1):26-32.
- 24 18. Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Hum Reprod*
25 *Update*. 2020;26(1):43-57.
- 26 19. Porcu E, Cillo GM, Cipriani L, Sacilotto F, Notarangelo L, Damiano G, et al. Impact of BRCA1 and BRCA2
27 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer. *J Assist Reprod*
28 *Genet*. 2020;37(3):709-15.
- 29 20. Arab S, Tulandi T, Buckett W. Hereditary breast cancer and fertility preservation outcomes. *J Assist Reprod Genet*.
30 2022;39(5):1163-8.
- 31 21. Gasparri ML, Di Micco R, Zuber V, Taghavi K, Bianchini G, Bellaminutti S, et al. Ovarian reserve of women with
32 and without BRCA pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;60:155-62.
- 33 22. Gunnala V, Fields J, Irani M, D'Angelo D, Xu K, Schattman G, Rosenwaks Z. BRCA carriers have similar
34 reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility
35 preservation. *Fertil Steril*. 2019;111(2):363-71.
- 36 23. Grynberg M, Dagher Hayeck B, Papanikolaou EG, Sifer C, Sermondade N, Sonigo C. BRCA1/2 gene mutations do
37 not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro. *Hum*
38 *Reprod*. 2019;34(2):374-9.
- 39 24. Lambertini M, Di Maio M, Poggio F, Pagani O, Curigliano G, Mastro LD, et al. Knowledge, attitudes and practice of
40 physicians towards fertility and pregnancy-related issues in young BRCA-mutated breast cancer patients. *Reprod*
41 *Biomed Online*. 2019;38(5):835-44.
- 42 25. Dondorp W, de Wert G. Refining the ethics of preimplantation genetic diagnosis: A plea for contextualized
43 proportionality. *Bioethics*. 2019;33(2):294-301.

- 1 26. Mor P, Brennenstuhl S, Metcalfe KA. Uptake of Preimplantation Genetic Diagnosis in Female BRCA1 and BRCA2
2 Mutation Carriers. *J Genet Couns.* 2018;27(6):1386-94.
- 3 27. Gietel-Habets JJ, de Die-Smulders CE, Derks-Smeets IA, Tibben A, Tjan-Heijnen VC, van Golde R, et al. Awareness
4 and attitude regarding reproductive options of persons carrying a BRCA mutation and their partners. *Hum Reprod.*
5 2017;32(3):588-97.
- 6 28. Rich TA, Liu M, Etzel CJ, Bannon SA, Mork ME, Ready K, et al. Comparison of attitudes regarding preimplantation
7 genetic diagnosis among patients with hereditary cancer syndromes. *Fam Cancer.* 2014;13(2):291-9.
- 8 29. Julian-Reynier C, Fabre R, Coupier I, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, et al. BRCA1/2 carriers: their
9 childbearing plans and theoretical intentions about having preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis.
10 *Genet Med.* 2012;14(5):527-34.
- 11 30. Quinn GP, Vadaparampil ST, Miree CA, Lee JH, Zhao X, Friedman S, et al. High risk men's perceptions of pre-
12 implantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2543-50.
- 13 31. Lewinsohn R, Zheng Y, Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Schapira L, et al. Fertility Preferences and Practices
14 Among Young Women With Breast Cancer: Germline Genetic Carriers Versus Noncarriers. *Clin Breast Cancer.*
15 2023;23(3):317-23.
- 16

II-3. 卵巣癌領域

1 卵巣癌 BQ1

2 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？

3 ◎ステートメント

4 5 6 7 **すべての卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌患者に対して *BRCA* 遺伝学的検査を提案することを推奨する。**

8 ◎背景

9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer : 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 BQ では、わが国において、どのような卵巣癌患者に対して HBOC 診断を目的とした *BRCA* 遺伝学的検査を推奨するべきかを検討した。

* NCCN : National Cancer Comprehensive Network

SGO : Society of Clinical Oncology

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

◎解説

1. 卵巣癌患者に対する *BRCA* 遺伝学的検査の意義

23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 生殖細胞系列 *BRCA* 病的バリエントを有する卵巣癌は病的バリエント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* 病的バリエント症例では観察期間 4.8 年で *BRCA* 病的バリエントのない卵巣癌の予後を下回る⁴⁾。また、*BRCA* 病的バリエントを有する卵巣癌はプラチナ感受性が高く^{5)~7)}、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* 病的バリエントを有する細胞はポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ [poly (ADP-ribose) polymerase : 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 SOLO1 試験では *BRCA* 病的バリエントを有する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 カ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* 病的バリエント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

1 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
 2 間中央値が 5.5 カ月であるのに対してオラパリブ群では 19.1 カ月と無増悪生存期間の有意な延長を示
 3 した〔HR：0.30 (95%CI：0.22-0.41, $P<0.0001$)〕¹¹⁾。このように、卵巣癌患者に対する *BRCA* 遺
 4 伝学的検査は、予後や治療効果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
 5 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る。

6

7 2. 卵巣癌における *BRCA* 病的バリエント

8 卵巣癌の組織型と *BRCA* 病的バリエントの関係については、漿液性癌の 5~18%、類内膜癌の 0~
 9 13%、明細胞癌の 0~13%、低異型度漿液性癌の 6%に *BRCA* 病的バリエントを認めると報告されて
 10 きた^{5) 12) ~15)}。2022 年のメタアナリシスでは、高異型度漿液性癌が 22.2%と最も頻度が高いが、類内
 11 膜癌の 6%、明細胞癌の 3%、粘液性癌の 3%にも *BRCA* 病的バリエントを認めたと報告された¹⁶⁾。一
 12 般的に、遺伝性腫瘍の発生年齢は散発性腫瘍の発生年齢より若いとされているが、*BRCA* 病的バリア
 13 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* 病的バリア
 14 ントの有無と相関しない^{5) 12) ~15)}。また *BRCA* 病的バリエントを有する卵巣癌の 35~40%は明らかな
 15 家族歴がなく^{5) 12) ~15)}、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。
 16 わが国における卵巣癌の *BRCA* 病的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
 17 て *BRCA1* 病的バリエントを 19 例 (8.3%)、*BRCA2* 病的バリエントを 8 例 (3.5%) 認めたとの報告
 18 がある¹⁷⁾。これら *BRCA* 病的バリエントは高異型度漿液性癌において有意に多くみられたが、他の組
 19 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
 20 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, $P=$
 21 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* 病的バリエントを 93 例
 22 (14.7%)、そのうち *BRCA1* が 9.9%、*BRCA2* が 4.7%であり、その他 29 例 (4.6%) で病的意義が
 23 不明なバリエント (variant of uncertain significance：VUS) を検出していた¹⁸⁾。FIGO* (国際産科婦
 24 人科連合) 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*
 25 病的バリエントが多くみられた。癌種別では上皮性卵巣癌 12.7%、卵管癌 29.2%、原発性腹膜癌
 26 21.2%でそれぞれ *BRCA* 病的バリエントがみられた。組織型別では漿液性癌全体で 28.3%、類内膜癌
 27 6.7%、明細胞癌 2.1%で *BRCA* 病的バリエントがみられた。早期の非漿液性癌症例でも検出されてい
 28 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
 29 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、
 30 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
 31 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* 病的バリア
 32 ントが多く認められたが家族歴のない症例でも *BRCA* 病的バリエントがみられたことを考慮する必要が
 33 ある。以上より、すべての卵巣癌・卵管癌・原発性腹膜癌患者に対して *BRCA* 遺伝学的検査を提案す
 34 ることを推奨する。

35 相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency：HRD) を有する初発進行卵巣癌に対
 36 するオラパリブ・ベバシズマブ維持療法の有効性が報告され、卵巣癌ではコンパニオン診断として
 37 MyChoice[®]診断システムが行われるようになってきた¹⁹⁾。また、FoundationOne[®] CDx がンゲノムプ

1 ロファイルなどのがん遺伝子パネル検査も日常臨床で行われるようになってきた。これらの検査では
2 腫瘍組織で *BRCA* 病的バリエントが検出されることがある（*tBRCA* 病的バリエント）。myChoice 診断
3 システムで *tBRCA* 病的バリエントが検出された場合、その 75% が生殖細胞系列 *BRCA* 病的バリエ
4 トであったと報告されている²⁰⁾。従って、*tBRCA* 病的バリエントを有する卵巣癌患者に対しては
5 HBOC 診断として *BRCA* 遺伝学的検査を提案することを推奨する。

6 *FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics
7

8 3. 検査の施行にあたり留意すべき点

9 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
10 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
11 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等の教育機会へ参加することが望まれる。
12 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
13 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等の専門家との協力体制を確立してお
14 くことは必須である。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
15 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。

16

17 【キーワード】

18 Ovarian cancer, BRCA, genetic testing, testing criteria, risk assessment, cost, patient preference
19

20

21 【参考文献】

- 22 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer
23 Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, ver2. 2023.
24 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
- 25 2) Society of Gynecologic Oncology. SGO Clinical Practice Statement : Genetic Testing for Ovarian Cancer.
26 <https://www.sgo.org/resources/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
- 27 3) National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast
28 cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline, Published: 25 June 2013,
29 Last updated: 14 November 2023.
30 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
- 31 4) Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, et al ; kConFab Investigators ; Australian Ovarian Cancer Study Group.
32 Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer.
33 Clin Cancer Res. 2015 ; 21 (3) : 652-7. [PMID : 25398451]
- 34 5) Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA
35 mutation-positive women with ovarian cancer : a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin
36 Oncol. 2012 ; 30 (21) : 2654-63. [PMID : 22711857]
- 37 6) Vencken PMLH, Kriege M, Hoogwerf D, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated
38 ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. Ann Oncol.
39 2011 ; 22 (6) : 1346-52. [PMID : 21228333]
- 40 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

- 1 BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 (34) : 5530-6. [PMID : 18955455]
- 2 8) Safra T, Borgato L, Nicoletto MO, et al. BRCA mutation status and determinant of outcome in women with
3 recurrent epithelial ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Mol Cancer Ther.* 2011 ; 10
4 (10) : 2000-7. [PMID : 21835933]
- 5 9) Adams SF, Marsh EB, Elmasri W, et al. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with
6 BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 ; 123 (3) : 486-91.
7 [PMID : 21945552]
- 8 10) Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian
9 cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (26) : 2495-505. [PMID : 30345884]
- 10 11) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al ; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as
11 maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation
12 (SOLO2/ENGOT-Ov21) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 ; 18
13 (9) : 1274-84. [PMID : 28754483]
- 14 12) Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer
15 penetrances : a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006 ; 98 (23) : 1694-706. [PMID :
16 17148771]
- 17 13) Soegaard M, Kjaer SK, Cox M, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a
18 population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clin Cancer Res.* 2008 ; 14 (12) : 3761-7.
19 [PMID : 18559594]
- 20 14) Jacobi CE, van Ierland Y, van Asperen CJ, et al. Prediction of BRCA1/2 mutation status in patients with ovarian
21 cancer from a hospital-based cohort. *Genet Med.* 2007 ; 9 (3) : 173-9. [PMID : 17413421]
- 22 15) Malander S, Ridderheim M, Måsbäck A, et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2
23 mutations : results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer.* 2004 ; 40 (3) : 422-8. [PMID :
24 14746861]
- 25 16) Witjes VM, van Bommel MHD, Ligtenber MJL, et al. Probability of detecting germline BRCA1/2 pathogenic
26 variants in histological subtypes of ovarian carcinoma. A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2022 ; 164 (1) : 221-30.
27 [PMID : 34702566]
- 28 17) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing
29 in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017 ; 8 (68) : 112258-67. [PMID : 29348823]
- 30 18) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in
31 ovarian cancer : CHARACTERizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA
32 (CHARLOTTE) . *Int J Gynecol Cancer.* 2019 ; 29 (6) : 1043-49. [PMID : 31263023]
- 33 19) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line
34 Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 (25) : 2416-28
- 35 20) Callens C, Vaur D, Soubeyran I, et. al. Concordance between Tumor and Germline BRCA Status in High-Grade
36 Ovarian Carcinoma Patients in the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020 ; 113 (7) :
37 917-23. [PMID : 33372675]
- 38

1 卵巣癌 BQ2

2 *BRCA* 病的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 3 (RRSO) の標準的な術式は？

4 ◎ステートメント

5 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。
6

7 ◎背景

8 *BRCA* バリエーション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
9 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
10 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。
11

12 ◎解説

13 1. リスク低減卵管卵巣切除 (RRSO) の標準的な術式

14 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
15 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
16 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
17 ア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
18 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
19 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
20 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
21 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⁾。
22

- 23 ・低侵襲手術（腹腔鏡）で行う。
- 24 ・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。
- 25 ・生理食塩水 50cc を用いて腹腔洗浄液細胞診を行う。
- 26 ・卵巣近位部の卵巣堤索を 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、
27 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。
- 28 ・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。
- 29 ・回収袋を用いて腹腔内から回収する。
- 30

31 2. RRSO 施行時の子宮合併切除

32 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
33 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
34 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* 病的バリア
35

1 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
2 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* 病的バリエーション保持者
3 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
4 ていた。以上を踏まえて、(*BRCA1* 病的バリエーション保持者に対して)子宮の合併切除を行うことのメリ
5 ットとデメリットについて術前に十分な説明を行う¹⁵⁾。ただし、RRSO 施行時の子宮摘出については、
6 子宮摘出を実施する保険適用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

9 RRSO 摘出検体の病理組織学的診断に関しては、Sectioning and Extensively Examining the
10 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求められる¹⁶⁾(卵巣癌
11 CQ2 参照)。また、その際にオカルト癌や漿液性卵管上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma;
12 STIC)を認める場合がある。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
13 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¹⁷⁾。

【キーワード】

16 laparoscopic surgery, ascites cytology, surgical margin, hysterectomy, RRSO, BRCA

【参考文献】

- 19 1) Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations.
20 N Engl J Med. 2002;346(21):1616-22.
- 21 2) Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal
22 cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. Jama. 2006;296(2):185-92.
- 23 3) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing
24 salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009;101(2):80-7.
- 25 4) Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary
26 results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. J Clin Oncol. 2014;32(29):3275-83.
- 27 5) Donnez O, Squifflet J, Marbaix E, Jadoul P, Donnez J. Primary ovarian adenocarcinoma developing in ovarian
28 remnant tissue ten years after laparoscopic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis. J
29 Minim Invasive Gynecol. 2007;14(6):752-7.
- 30 6) Cass I, Walts A, Karlan BY. Does risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy leave behind residual tube? Gynecol
31 Oncol. 2010;117(1):27-31.
- 32 7) Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or
33 BRCA2. J Clin Oncol. 2007;25(20):2921-7.
- 34 8) Powell CB, Chen LM, McLennan J et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers:
35 experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol
36 Cancer. 2011;21(5):846-51.
- 37 9) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer
38 Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, ver2. 2023. Accessed Jan 1, 2024.
- 39 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.
40 <https://jsgo.or.jp/opinion/03.html>. Accessed Sep 30, 2020.

- 1 11) ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.*
2 2009;113(4):957-66.
- 3 12) Segev Y, Iqbal J, Lubinski J et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations:
4 an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):127-31.
- 5 13) Segev Y, Rosen B, Lubinski J et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2
6 mutation: a case control study. *Fam Cancer.* 2015;14(3):383-91.
- 7 14) Shu CA, Pike MC, Jotwani AR et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without
8 Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1434-40.
- 9 15) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-
10 Risk Assessment: Breast, Ovarian, and pancreatic, ver2. 2024. Accessed Jan 1, 2024.
- 11 16) Cheng A, Li L, Wu M, Lang J. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA
12 mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):139-47.
- 13 17) 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.
- 14

1 卵巣癌 BQ3

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) 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 4 が推奨されるか？

5 ◎ステートメント

6 *BRCA* 病的バリエント保持者で 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及
7 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
8 であることを示すエビデンスはない。

9 ◎背景

10 *BRCA* 病的バリエント保持者において、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
11 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
12 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。

13 ◎解説

14 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。

15 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

16 Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial では、55~74 歳の 78,216 人の
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)では 50-74 歳の閉経後の 202,638 人の女
23 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
24 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
25 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。
26 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
27 149 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%];
28 $p < 0.0001$)。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]。
29
30
31
32
33
34
35
36

② 卵巣癌発生高リスク群 (*BRCA* 病的バリエーション保持者を含む) を対象として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。卵巣癌または卵管癌 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 では卵巣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巣癌または卵管癌 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巣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。また卵巣癌または卵管癌 IIIb-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]。

乳癌または卵巣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 例の卵巣癌が検出され、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巣癌 I/II 期の割合 (10%) より早期ステージでの感度が有意に高かった^[6]。一方で、このダウンステージが生存率の改善につながるかはまだ明らかにされていない。

③ 患者の QOL

GOG-0199 は RRSO または卵巣癌スクリーニング (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) を選択した卵巣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、長期間の頻回な卵巣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]。

④ 費用

スクリーニング関連の陽性適中率が低い (5%~10.8%) ということが大きな課題と考える^[4] ^[6]。この陽性的中率の低さは、1 つの卵巣がんが発見されるために多くの手術が実施されていることを意味する。過去の、卵巣癌が疑われる患者の管理に対する婦人科超音波検査の質の影響を評価する前向き無作為化試験では、専門性の高い超音波検査を受けた群が一般的なルーチンによる超音波検査を受けた群に比して、不必要な手術を受ける回数や入院期間が短いことが示されており^[8]、最近の ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) 等によるコンセンサス・ステートメントでは超音波の専門家による主観的評価が、良性及び悪性の卵巣腫瘍の鑑別に最も優れているとされる^[9]。疾患

1 の早期発見に関する現行のスクリーニング検査の限界と進行卵巣癌における予後の厳しさを踏まえ、
2 早期診断に有用な非侵襲的癌バイオマーカーを探索するための大規模な前向き臨床研究が進行中であ
3 り、その結果が待たれる。

4
5 一般健常者を対象とした卵巣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
6 CA125検査と経膈超音波検査によるスクリーニングでは卵巣癌の死亡率低下は認められなかった。一
7 方で、卵巣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）に対しては卵巣癌のス
8 クリーニングとして3または4ヵ月毎のROCAに基づいた血清CA125検査と経膈超音波検査（1年
9 毎またはROCAスコアが上昇した場合）が行われた。これにより卵巣癌の早期発見例の割合が増える
10 可能性が示唆されたが、卵巣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
11 比較して3または4ヵ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。海
12 外のガイドラインでは、6ヵ月ごとのCA125検査と経膈超音波検査と記載するものも見られるが、現
13 状では低い推奨度にとどまる^[10]。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
14 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よい。一方で、陽性的中率は低いとの報告
15 もあり、手術等による侵襲が大きくなるように、精度の高い超音波検査法や非侵襲的バイオマーカー
16 の確立が待たれる。

17
18 **【キーワード】**

19 Ovarian Cancer, BRCA, CA125, ultrasound, HBOC, Screening

20
21 **【参考文献】**

- 22 1. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)*
23 *Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. *Jama*, 2011. 305(22): p. 2295-303.
24 2. Pinsky, P.F., et al., *Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years*
25 *follow-up*. *Gynecol Oncol*, 2016. 143(2): p. 270-275.
26 3. Jacobs, I.J., et al., *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*
27 *(UKCTOCS): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. 387(10022): p. 945-956.
28 4. Rosenthal, A.N., et al., *Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening*
29 *study highlight the need for strict adherence to screening schedule*. *J Clin Oncol*, 2013. 31(1): p. 49-57.
30 5. Rosenthal, A.N., et al., *Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the*
31 *United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study*. *J Clin Oncol*, 2017. 35(13): p. 1411-1420.
32 6. Skates, S.J., et al., *Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent*
33 *CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials*. *Clin Cancer Res*,
34 2017. 23(14): p. 3628-3637.
35 7. Mai, P.L., et al., *Prospective follow-up of quality of life for participants undergoing risk-reducing salpingo-*
36 *oophorectomy or ovarian cancer screening in GOG-0199: An NRG Oncology/GOG study*. *Gynecol Oncol*, 2020.
37 156(1): p. 131-139.
38 8. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, et al. *Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients*
39 *with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):124-131.
40 9. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, et al. *ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative*
41 *diagnosis of ovarian tumors*. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(7):961-982.
42 10. Sessa C, et al. *Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndrome: ESMO Clinical*
43 *Practice Guideline*. *Ann Oncol*. 2023;34(1):33-47
44

1 卵巣癌 CQ1 (乳腺・婦人科合同)

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？

推 奨

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。

推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：91% (11/12 名)

5 << 推奨の解説 >>

BRCA1/2 遺伝子病的バリエントを保持する女性は遺伝性乳癌卵巣癌の発症リスクが高い。*BRCA1/2* 遺伝子病的バリエント保持者にとって RRSO は、有効なサーベイランス方法が確立されていない卵巣癌のがん死低減効果が認められること、また乳癌発症予防効果が確認されていることより重要な選択肢といえる。一方、RRSO によりおこる妊孕性の喪失や様々な女性ヘルスケアの問題についてはいまだエビデンスが十分とは言えない状況にある。

6 1) 本 CQ の背景

7 *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエントを有する女性は遺伝性乳癌卵巣癌の発症リスクが高く、とりわけ卵
8 巣癌に関しては早期発見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状況にある。
9 *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエント保持者に対する卵巣癌発症予防のための方法として、正常な卵巣、卵
10 管を外科的に切除するリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) が検討されている。また、RRSO は乳癌発
11 症の予防や、乳癌特異的死亡率に影響することがわかってきた。

12 一方で、正常な臓器を摘出すること、また摘出することで起こる妊孕性の喪失や卵巣欠落症状など
13 の合併症への不安、女性としてのアイデンティティ、女性ヘルスケアの問題など様々な不利益に対
14 しても配慮する必要がある。

15 以上より、この問題に取り組むことは優先度が高いと考える。

17 2) アウトカムの設定

18 卵巣癌発症リスクの低減効果、生存率、乳癌発症リスク、乳癌特異的死亡率、合併症、費用対効果、
19 患者の意向、患者満足度

21 3) 採択された論文

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 卵巣癌発症リスクの低減効果 (益)

エビデンスの確実性: A(強)

卵巣癌発症予防に関する RRSO のエビデンスとして採用した 2018 年の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 年) に参加した 2,534 名の *BRCA* 病的バリエント保持者において、RRSO 実施者は非実施者と比較し、卵巣癌発症のリスク低減効果が確認された〔ハザード比 (hazard ratio: HR): 0.06(95% CI: 0.02-0.17, $P < 0.001$)〕¹⁾。

(2) 全生存率 (益)

エビデンスの確実性: A(強)

また、RRSO 実施者は非実施者と比較し、全生存期間の延長が確認された〔HR: 0.32(95% CI: 0.19-0.54, $P < 0.001$)〕¹⁾。2019 年のメタアナリシスでは、乳癌未発症と既発症に分けて検討したが、いずれにおいても全生存期間の延長が確認された〔HR: 0.27(95% CI: 0.10-0.43), HR: 0.33(95% CI: 0.28-0.38)〕²⁾。

(3) 乳癌発症リスクの低減効果 (益)

エビデンスの確実性: A(強)

2023 年の Faiza らのメタアナリシス³⁾では、*BRCA* 病的バリエント保持者全体において原発乳癌リスク (RR=0.84, 95%CI 0.59-1.21), 対側乳癌リスク (RR=0.95, 95%CI 0.65-1.39) いずれもリスク低減は見られない。サブグループ解析では *BRCA1* のみの原発乳癌リスク低減効果は見られないが、*BRCA2* のみにおいてはリスク低減効果が見られる (RR=0.63, 95%CI 0.41-0.97)。対側乳癌リスクはいずれもリスク低減効果はみられない。また、閉経前後で検討も行っているが、いずれもリスク低減効果はみられていない。

Yizi らが 2022 年に報告したメタアナリシス⁴⁾では、*BRCA1, BRCA2* 病的バリエントともに乳癌リスク低減効果を認めた (*BRCA1* のみ: HR 0.63, 95%CI 0.49-0.81, $p < 0.01$, *BRCA2* のみ: HR 0.51, 95%CI 0.34-0.75, $p < 0.01$)。これらの結果は一貫性が高いにも関わらず、感度分析は個々の研究を 1 つずつ除外した後でも結果を確認できた。サブグループ解析において RRSO のタイミングについて検討している。50 歳をカットオフとして、50 歳未満での RRSO, 50 歳以上での RRSO を検討し、50 歳未満では *BRCA1, BRCA2* ともに RRSO による乳癌発症リスク低減効果を認める (*BRCA1*: HR 0.48, 95%CI 0.30-0.77, $p < 0.01$, *BRCA2*: HR 0.22, 95%CI 0.08-0.65, $p < 0.01$) が、50 歳以上では *BRCA1, BRCA2* ともにリスク低減効果は認めなかった。RRSO からの期間については、カットオフを 5 年とし、RRSO 術後 5 年未満では *BRCA1, BRCA2* ともに RRSO による乳癌リスク低減を認め (*BRCA1*: HR=0.60, 95%CI 0.40-0.89, $p=0.01$, *BRCA2*: HR=0.42, 95%CI 0.20-0.86, $p=0.02$)、RRSO 術後 5 年以上では *BRCA1, BRCA2* いずれも RRSO 未施行群と RRSO 群の間にあきらかな乳癌発症の差は認めなかった。

(4) 乳癌特異的死亡率の低下 (益)

エビデンスの確実性: A(強)

Faiza らの報告³⁾では、*BRCA* 病的バリエント保持者全体における RRSO による乳癌発症リスクの

1 低減効果は認められなかったが、乳癌特異的死亡率は低下する (RR 0.26, 95%CI 0.18-0.39)。また、
2 サブグループ解析において *BRCA1* 病的バリエント保持者における乳癌特異的死亡率についてもリス
3 ク低減効果を認めた (RR 0.46, 95%CI 0.30-0.70) (1B)。

4 (5) 合併症 (害)

5 エビデンスの確実性：B (中)

6 RRSO による合併症を、①骨折、骨粗鬆症 ②更年期症状 ③心血管リスク ④RRSO 後 HRT によ
7 る乳癌発症リスクについて、それぞれコホート研究が 1 編ずつ報告されている。

8 ①骨折・骨粗鬆症：中央追跡期間 6.9 年以内では *BRCA* 病的バリエント RRSO 群での骨折リスク増加
9 なし (HR=0.80) 骨粗鬆症の診断リスクは高い (HR=1.83)。⁵⁾

10 ②更年期症状：RRSO 実施 3 か月後のホットフラッシュの有病率は 5.3%から 56.2%に増加し、夜間の
11 多汗症は 20.2%から 47.2%に増加。症状は 3 か月から 12 か月の間に悪化せず、RRSO 未施行群比
12 較群では変化なし ($p < 0.001$)。RRSO の後、ホルモン療法使用者は非使用者よりも生活の質が向上
13 した (調整済み係数=0.49, 95%CI=0.20-0.78)。⁶⁾

14 ③心血管リスク：*BRCA* 病的バリエント保持者と良性疾患で卵巣摘出を受けた女性の間で心血管疾患の
15 リスクは有意差なし。⁷⁾

16 ④RRSO 後 HRT による乳癌発症リスク：45 歳以下の RRSO では、HRT は乳癌発生率に影響なし。し
17 かし、45 歳以上の RRSO では、HRT 使用者の乳癌発生率が非使用者よりも有意に高かった
18 (OR3.43, $p < 0.05$)。⁸⁾

19 (6) 費用対効果

20 エビデンスの確実性：B (中)

21 費用対効果について、検討しているのは 2 論文であった。RRSO 単独でも費用対効果があると結論
22 されている。*BRCA1* では 35 歳での RRSO が 2101 ドル/QALY, *BRCA2* では 40 歳での RRSO が
23 5535 ドル/QALY と、それぞれ費用対効果が高かった。これには、乳癌発症関連のみでなく卵巣癌発
24 症関連の費用も含まれている⁹⁾。コホート研究 1 論文では、RRSO を含む予防措置は、サーベイラン
25 ス強化群と比べて、QALY および生存年 (LY) の増加によりコスト削減につながると結論されている。
26 ただし、スイスにおける費用の算出結果であり、保険制度の異なる日本においては、直接性が劣ると
27 判断した¹⁰⁾。

28 費用について保険適用前後の RRSO 実施率の変化について検討しているものは 2 論文あった。保険
29 適用後の方が HBOC における RRSO 施行率が上昇 (保険適用前：29.1%, 保険適用後：61.1%
30 $p=0.039$) した。保険適用により RRSO 施行率が上昇という報告は、いずれも国内のコホート研究であ
31 り、保険適用になってからの RRSO 実施率は上昇したと結論づけられている^{11), 12)}。

32 (7) 患者の意向

33 エビデンスの確実性：日本のみのデータでは、HBOC の約 30%が RRSO を受けている¹³⁾。RRSO
34 を選択するかの過程は複雑である。*BRCA* 病的バリエント保持者や閉経後、乳癌既往の方が RRSO を
35 選択する傾向があった¹⁴⁾。*BRCA* 検査を受ける時の年齢¹⁵⁾、決断する時の年齢、*BRCA1/2* の変異、
36

RRSO に対する情報のとらえ方（リスク低減など）、RRSO を施行せずスクリーニングを行うことの限界、卵巣癌の罹患の不安、手術合併症、更年期症状の不安、不妊、女性としてのアイデンティティーなどが関係している¹⁶⁾。

(8) 患者の満足度

エビデンスの確実性：*BRCA1/2*病的バリエーション保持者で RRSO 後、経時的に満足度を調べると、最終的（1.8 年）な満足度は高いという報告はあるが、単施設のデータで症例数が少なく、最終までフォローできている症例率が低い¹⁷⁾。

RRSO の効果として評価されるべき全生存期間の延長は確認されているが、今後長期的なヘルスケアの満足度評価が必要である。

5) システマティックレビューのまとめ

(1) 益のまとめ

メタアナリシスの結果から、*BRCA* 病的バリエーション保持者に対する RRSO は、卵巣癌卵管癌の発症予防リスク低減効果と全生存期間（OS）の延長効果を認めることは確実と判断した。

乳癌発症リスクについて、システマティックレビュー2本においてアウトカムの設定が異なるため結果が一致していないが、RRSO による新規乳癌発症リスクは低下すると考えられる。また、乳癌特異的死亡率についても RRSO による低減効果は認めると考えられる。

費用対効果については国内からの報告がなく、直接的な経済効果について明確でない。しかしながら、保険適用後の実施率は実際に向上していることが分かった。

(2) 害のまとめ

RRSO による合併症について、骨粗鬆症のリスク、ホットフラッシュの有病率は上昇するものの、骨折のリスク増加はなく、また更年期症状は HRT による改善も認められている。心血管リスクも RRSO によるリスク増加は見られない。RRSO 後 HRT での乳癌発症リスクは 45 歳以下においては乳がん発生率に影響はないが、しかし、45 歳以上においては、HRT 使用者の乳癌発生率が非使用者よりも有意に高い結果であった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、12 名が参加した。

1 (1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			12		

2 本 CQ が優先事項かについては 12 名全員が「はい」と回答した。卵巣癌に関して早期発見のための
3 有効なサーベイランス方法が確立していない状況で、心理的な負担も当事者にとって大きいと考えら
4 れる。また、卵巣癌のがん死低減効果のみでなく、副次目的の乳癌発症リスクも検証すべきであるこ
5 とが確認された。

6
7 (2) 介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
			12		

8 12 名全員が「介入の望ましい効果」は「大きい」と回答した。卵巣癌の発症予防リスク低減効果、
9 がん死低減効果を認めることは確実であり、乳癌発症予防効果が確認されていることも重要と判断さ
10 れた。施行年齢について本邦での推奨年齢を設ける必要があるのではないかと、という意見もあった。

11
12 (3) 介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	1	5		6	

13 6 名が「さまざま」、5 名が「小さい」、1 名が「中」と回答した。がん死低減効果の大きさに比べて
14 相対的に「小さい」という考え方や、QOL 低下に関する報告は乏しいという意見があげられた。一方
15 で、卵巣欠落症状への不安・不妊・女性としてのアイデンティティー等の受け止め方は多様であるこ
16 と、更年期症状に対しては乳癌患者では HRT が行いにくいことから、「さまざま」であるという意見
17 があげられた。「育児希望がない」ことが前提となるが、乳癌発症後の化学療法・ホルモン治療のため
18 に月経が再開しない人も多く、また、卵子提供で 50 歳以上の分娩も増えており、育児希望がなくなる
19 タイミングを決めること自体が難しくなっている点も議論された。

20
21 (4) エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
		1	11	

22 11 名が「強」、1 名が「中」と回答した。卵巣癌リスクに対するエビデンスは強いが、乳癌発症リス
23 クについてはアウトカムに完全の一致はみておらず、エビデンスレベルは下がるという意見が多かつ
24 た。その中で、本来の卵巣癌がん死低減効果としてのエビデンスが主たるアウトカムであり、乳癌の
25 エビデンスをもとにエビデンスの確実性を下げないほうが適切であると考えられた。

1 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	12		

2 12 名全員が、「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。患者の意向や満足度に関するエビデンスは不足しており、年齢や背景、ライフスタイルによって価値観は異なってくると考えられる。乳癌の後治療も個々に異なっており、RRSO 後の卵巣欠落症状が強く出る場合と出ない場合があることも不確実性につながる、という意見があげられた。

7 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			5	7		

8 7 名が「介入が優位」、5 名が「おそらく介入が優位」と回答した。医学的にリスク低減効果が示されている点で介入が優位と考えられる一方で、合併症等が生じることや推奨年齢についての記載がない中では「おそらく」という表現が必要という意見があげられた。

12 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
				12		

13 12 名全員が「介入が優位」と回答した。費用対効果に関して本邦からも報告が出ている。

15 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		11		1	

16 11 名が「おそらく、はい」、1 名が「さまざま」と回答した。意思決定においてはさまざまな条件、プロセスがあり、個人の価値観、背景、年齢も影響する。卵巣欠落症状への拒否感、女性としてのアイデンティティなど、RRSO に対して容認できないと考える立場の人がいることを踏まえて判断すべきという意見がだされた。

21 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		8	4		

22 8 名が「おそらく、はい」、4 名が「はい」と回答した。日本婦人科腫瘍学会より、実施施設の体制

1 についての考え方が示されており，施行可能な施設は増えているが，体制は施設によりさまざまであ
2 る，という意見もだされた。

3

4 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対 する強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	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	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
			11	1

5 本 CQ の推奨タイプは「当該介入の条件付きの推奨」が 11 名，「当該介入の強い推奨」が 1 名であ
6 った。

7 「条件付き」とした理由として，女性ヘルスケアのエビデンスが少ない点，遺伝診療体制，適切な
8 手術体制のもとで実施すべきである点があげられた。さらに，受精卵を凍結する選択肢についても議
9 論がなされた。

10 なお実地臨床では，卵巣機能を失った後に妊娠する人が増加しつつあり，高年齢の妊娠管理が重要
11 なテーマとなっている。最新の NCCN ガイドライン(2024 ver3)には「after child bearing」という文言
12 は記載されておらず，「挙児希望がない」という用語の定義については慎重な判断が求められる。関連
13 学会との意見交換も重要である，という意見がだされた。

14

15 7) 関連ガイドラインにおける記載

16

17 8) 今後の課題

18 (1) 研究課題

19 RRSO を実施する際の心理的社会的影響については，当事者の病態，家族背景，年齢などの背景因
20 子が複雑で現在のところ大規模な比較検討は実施されていない。現状では，当事者の状況や多様な価
21 値観を配慮して診療をしていく必要がある。

22 RRSO 実施後に起こる女性ヘルスケアについてのエビデンスはまだ十分とは言えず，今後の研究課
23 題である。また，妊孕性の問題については，今後がん生殖分野と連携し，受精卵凍結・将来的な妊娠
24 などに関する検討も課題である。

25

26 (2) モニタリング

27 現在本邦では，乳癌既往の *BRCA* 病的バリエント保持者に対して保険診療で RRSO を実施すること
28 ができる。検討された研究ではがん既発症者，未発症者共に RRSO 実施の効果が確認されているが，
29 現時点で本邦では未発症者に対する RRSO は自費で行われている。また，乳がん再発患者についての
30 検討はできていない。

31

32 9) 外部評価結果の反映

33 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

34

35

1 【主な検索キーワード】

2
3 【参考文献】

- 4 1) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or
5 BRCA2 mutations. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2018 ; 8(8) : CD012464.[PMID : 30141832]
- 6 2) Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in
7 Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer.* 2019 ; 19(1) : e48-
8 e65.[PMID : 30470623]
- 9 3) Faiza Gaba, Oleg Blyuss , Alex Tan, Daniel Munblit, Samuel Oxley, Khalid Khan, Rosa Legood, Ranjit Manchanda.
10 Breast Cancer Risk and Breast-Cancer-Specific Mortality following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in
11 BRCA Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023 Mar 6;15(5):1625.
- 12 4) Yizi Wang, Zixuan Song, Shitai Zhang, Xiaoying Wang, Peiwen Li. Risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast
13 cancer risk in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2022
14 Jun;48(6):1209-1216.
- 15 5) Helena Abreu do Valle, Paramdeep Kaur, Janice S Kwon, Rona Cheifetz, Lesa Dawson, Gillian E Hanley. Bone
16 health after RRBSO among BRCA1/2 mutation carriers: a population-based study. *J Gynecol Oncol.* 2022 Jul;33(4)
- 17 6) Martha Hickey, Katrina M Moss, Efrosinia O Krejany, C David Wrede, Alison Brand, Judy Kirk, Heather L Symecko,
18 Susan M Domchek, Trevor Tejada-Berges, Alison Trainer, Gita D Mishra. What happens after menopause?
19 (WHAM): A prospective controlled study of vasomotor symptoms and menopause-related quality of life 12 months
20 after premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2021 Oct;163(1):148-154.
- 21 7) Helena Abreu do Valle, Paramdeep Kaur, Janice S Kwon, Rona Cheifetz, Lesa Dawson, Gillian E Hanley. Risk of
22 cardiovascular disease among women carrying BRCA mutations after risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy:
23 A population-based study. *Gynecol Oncol.* 2021 Sep;162(3):707-714.
- 24 8) Rachel Michaelson-Cohen, Shira Gabizon-Peretz, Shunit Armon, Naama Srebnik-Moshe, Pnina Mor, Ariela Tomer,
25 Ephrat Levy-Lahad, Shani Paluch-Shimon. Breast cancer risk and hormone replacement therapy among BRCA
26 carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Eur J Cancer.* 2021 May;148:95-102.
- 27 9) Wei X, Oxley S, Sideris M, Kalra A, Sun L, Yang L, Legood R, Manchanda R. Cost-Effectiveness of Risk-Reducing
28 Surgery for Breast and Ovarian Cancer Prevention: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022 Dec
29 12;14(24):6117.
- 30 10) Bommer C, Lupatsch J, Bürki N, Schwenkglenks M, Cost-utility analysis of risk-reducing strategies to prevent breast
31 and ovarian cancer in BRCA-mutation carriers in Switzerland. *Eur J Health Econ.* 2022 Jul;23(5):807-821.
- 32 11) Konnai K, Fujiwara H, Kitagawa M, Wakabayashi R, Yumori A, Notomi T, Onose R, Kato H, Narimatsu H. Impact of
33 lower co-payments on risk-reducing salpingo-oophorectomy and BRCA testing in Japan. *Arch Public Health* 2023
34 Feb 27;81(1):32.
- 35 12) Nomura H, Abe A, Fusegi A, Yoshimitsu T, Misaka S, Murakami A, Matsumoto T, Tsumura S, Kanno M, Aoki Y,
36 Netsu S, Omi M, Tanigawa T, Okamoto S, Omatsu K, Yunokawa M, Kanao H, Habano E, Arakawa H, Kaneko K,
37 Ueki A, Haruyama Y, Inari H, Ueno T. Impact of the coverage of risk-reducing salpingo-oophorectomy by the
38 national insurance system for women with BRCA pathogenic variants in Japan. *Sci Rep* 2023 Jan 19;13(1):1018.13
- 39 Nomura Hidetaka, Sekine Masayuki, Yokoyama Shiro, Arai Masami, Enomoto Takayuki, Takeshima Nobuhiro,
40 Nakamura Seigo. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast
41 and ovarian cancers in Japan. *Int J Clin Oncol* 2019 ; 24(9) : 1105-1110.[PMID : 31055694]
- 42 14) Manchanda R, Burnell M, Abdelraheim A, Johnson M, Sharma A, Benjamin E, Brunell C, Saridogan E, Gessler S,
43 Oram D, Side L, Rosenthal AN, Jacobs I, Menon U. Factors influencing uptake and timing of risk reducing salpingo-

- 1 oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. BJOG 2012 ;
2 119(5) : 527-36.[PMID : 22260402]
- 3 15) Smith M, Gerber D, Olsen A, Khouri OR, Wang Y, Liu M, Smith J, Pothuri B. Uptake and timing of risk-reducing
4 salpingo-oophorectomy among patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. J Obstet Gynecol 2021 ; 225(5) :
5 508.e1-508.e10.[PMID : 34171390]
- 6 16) Mai PL, Piedmonte M, Han PK, Moser RP, Walker JL, Rodriguez G, Boggess J, Rutherford TJ, Zivanovic O, Cohn
7 DE, Thigpen JT, Wenham RM, Friedlander ML, Hamilton CA, Bakkum-Gamez J, Olawaiye AB, Hensley ML,
8 Greene MH, Huang HQ, Wenzel L. Factors associated with deciding between risk-reducing salpingo-oophorectomy
9 and ovarian cancer screening among high-risk women enrolled in GOG-0199: An NRG Oncology/Gynecologic
10 Oncology Group study. Gynecol Oncol 2017 ; 145(1) : 122-129.[PMID : 28190649]
- 11 17) Hickey I, Jha S, Wyld L. The psychosexual effects of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in female
12 BRCA1/2 mutation carriers: A systematic review of qualitative studies. Gynecol Oncol 2021 ; 160(3) : 763-770.
13 [PMID : 33317909]

14

15 **【参考資料】**

16 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenece to deision フレームワーク（ホーム
17 ページに掲載予定）

18

1 卵巣癌 CQ2

2 リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) の際の卵管の病理検索は SEE- 3 FIM が推奨されるか？

推 奨

RRSO 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の推奨／エビデンスの確実性：中または弱／合意率：83% (10/12 名)

5 6 1) 本 CQ の背景

7 *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する RRSO において、STIC やオカルト癌が同定されるようにな
8 り、RRSO 後に摘出した卵管・卵巣を病理学的に適切に評価することは正しい診断とその後の適切な
9 フォローアップに必要である。SEE-FIM プロトコールは、RRSO において病理学的に適切な評価を行
10 うために提案された方法で卵管采から 2cm のところで切断後、卵管采側を長軸方向に 4 分割し、残り
11 の卵管および卵巣を 2~3mm 間隔で切片を作製する広く用いられている方法であるが病理標本作製の
12 負担は増加するため病理部門の協力が欠かせない。統一された病理検索方法の確立が重要となる中で
13 (あるいは「RRSO 施行後の *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する診療を進めるうえで」でしょうか)、
14 RRSO 後の病理検索として SEE-FIM プロトコールが推奨されるかどうかを検討する。

16 2) アウトカムの設定

17 本 CQ では RRSO の際に摘出された卵管に対して SEE-FIM プロトコールでの病理検索と SEE-FIM
18 プロトコール以外での病理検索の 2 群間で、「STIC 検出率」「オカルト癌検出率」「検索結果が術後治
19 療に与える影響」「全生存期間 (OS)」「費用対効果」を評価した。

21 3) 採択された論文

22 本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed108 編、Cochrane3 編、医中誌 20 編が抽出され、これに
23 ハンドサーチ 60 編を加えた計 191 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が独立して計 2
24 回の文献スクリーニングを行い、抽出された 7 編がシステマティックレビューの対象となった。
25 エビデンス評価シートを用い、アウトカム毎に個別のエビデンス評価を行った。

27 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

28 (1) 乳癌発症リスクの低減効果

29 エビデンスの確実性：

1 STIC 検出率：

2 抽出された 7 編のうち、STIC 検出率についての報告は既存メタアナリシス 1 編、症例集積研究 4 編
3 で報告されていた¹⁻⁶⁾。

4 既存メタアナリシスでは、39 研究の合計 6833 例を解析している。そのうち 20 研究では完全な
5 SEE-FIM プロトコルを使用しており、それ以外では卵管は完全に包埋されているが SEE-FIM プロ
6 トコルによる評価ではない、もしくは不完全包埋検体における評価である、等不完全な SEE-FIM プ
7 ロトコル使用であった。全体における STIC の推定発生率は 2.8% (95% CI ; 2.0-3.7) であり、また
8 SEE-FIM プロトコルを使用した研究とそれ以外での研究における STIC 検出率の差は、それぞれ
9 3.2% (95% CI ; 2.3-4.2), 1.7% (95% CI ; 0.0-6.2) であった ($p=0.24$)¹⁾。

10 SEE-FIM プロトコルを使用した群と対照群との比較を行った 1 編の観察研究の中で 34 編のメタ
11 アナリシスを報告しているが、SEE-FIM プロトコル実施群と SEE-FIM プロトコル非実施群で
12 STIC 検出率に有意差はなかったとされている ($p=0.0938$)²⁾。

13 他の症例集積研究では、RRSO での摘出検体に対して SEE-FIM プロトコルを使用した場合の
14 STIC 検出率を報告しており、それぞれ 6.9% (7/102)³⁾, 13.3% (14/105)⁴⁾, 7.14% (4/56)⁵⁾,
15 5.6% (2/36)⁶⁾ であった。

16 STIC の検出率について、SEE-FIM プロトコル実施群と SEE-FIM プロトコル非実施群における
17 RCT での比較検討は存在せず、研究数も少ないことからエビデンスの強さは中とした。

18 オカルト癌検出率：

19 オカルト癌検出率に関しては、症例集積研究 5 編で報告されているが^{2-4, 6, 7)}、SEE-FIM プロトコ
20 ルでの病理検索が実施された場合と SEE-FIM プロトコル以外での病理検索が行われた場合での比較
21 がなされているものは、観察研究 2 編のみであった。うち 1 つは、RRSO 24 例中、オカルト癌検出率
22 は SEE-FIM プロトコル実施群で 6.7% (1/15) に対し、SEE-FIM プロトコル非実施群では 0%
23 (0/9) であった²⁾。

24 もう一つの観察研究では、2010 年～2012 年では SEE-FIM プロトコル非実施、2013 年～2014 年
25 は SEE-FIM プロトコルを実施したという historical な比較であったが、オカルト癌検出率は SEE-
26 FIM プロトコル実施群で 8.3% (3/36)、SEE-FIM プロトコル非実施群で 18% (5/27) であった⁶⁾。

27 なお、対象が純粋な RRSO 検体ではないものの、卵巣癌、腹膜癌、卵管癌と診断された 130 例を対
28 象として SEE-FIM プロトコルで評価した 65 例と標準切片で評価した 65 例を比較し卵管癌の発生率
29 を検討した結果、卵管癌と診断される率は SEE-FIM プロトコル群で 26.1%(17/65)、標準切片群で
30 1.5%(1/65) ($p<0.001$) であったという報告がある⁷⁾。

31 他の症例集積研究 2 編では、RRSO 検体に対して SEE-FIM プロトコルを使用した場合でのオカル
32 ト癌検出率を報告しており、それぞれ 4.9% (5/102)³⁾, 5.7% (6/105)⁴⁾ であった。

33 オカルト癌検出率についても、SEE-FIM プロトコル実施群と SEE-FIM プロトコル非実施群に
34 おける RCT での比較検討は存在せず、研究数も少ないことからエビデンスの強さは弱とした。

35

36 (2)全生存率

37 エビデンスの確実性：

1 SEE-FIM プロトコルでの病理検索が実施された場合と SEE-FIM プロトコル以外での病理検索
2 が行なわれた場合での OS に与える影響に関する該当論文はなかった。

4 (3)合併症

5 エビデンスの確実性：

6 SEE-FIM プロトコルでの病理検索が実施された場合と SEE-FIM プロトコル以外での病理検索
7 が行なわれた場合での病理診断結果が治療効果に与える影響に関する該当論文はなかった。

9 (4)費用対効果

10 エビデンスの確実性：

11 採用研究なし

13 (5)患者の意向

14 エビデンスの確実性：

15 明らかな数値でのエビデンスはないが、副作用、侵襲、検査費用負担はなく、患者側からの容認性
16 があると考えられる。2020 年の日本婦人科腫瘍学会「産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する
17 保険診療についての考え方」⁸⁾では RRSO 施行基準として病理医が配置されていることと SEE-FIM プ
18 ロトコルを参考に卵巣と卵管の病理評価を行うことが発出されており、SEE-FIM プロトコルによ
19 る検査は日常診療で広く浸透している。

21 (6)患者の満足度

22 エビデンスの確実性：

23 明らかな数値でのエビデンスはないが、肉眼や画像診断で見えない微視的な癌の有無を調べること
24 により、必要に応じて適切な追加治療が受けられる点で患者の安心感につながり得る。STIC に関して
25 は卵管癌の一部に位置付けられたものの、臨床的意義がまだ明らかにされていない部分があり、治療
26 方針が確立されていないため、患者がかえって不安になることもあり得る。その後の追加治療に関し
27 ては専門家のサポートが必要である。癌を早期に見つけて治療してほしい人もいれば、生命にかかわ
28 る状態になってから治療してほしい人もおり、患者の価値観の違いも考慮されるべきかもしれない。

30 5) システマティックレビューのまとめ

31 (1)益のまとめ

32 RCT が存在しないため、統計学的に有意かどうかの判断はできないものの、SEE-FIM プロトコル
33 を用いた詳細な卵管の病理学的検索を行うことで、STIC やオカルト癌の診断率が上昇することはほぼ
34 間違いないものと思われる。この度、2023 年 9 月に卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約臨床編第 1
35 版補訂版⁹⁾が刊行となり、STIC は卵管癌の一部に位置付けられた。また、卵巣癌と卵管癌との区別～
36 診断基準が明確になったことで、これまで卵巣癌と診断されていたものの多くは今後卵管癌と診断さ
37 れることになる。

1 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
2 え方」⁸⁾ や NCCN ガイドライン¹⁰⁾ によって、卵管だけでなく、卵巣についても SEE-FIM プロトコ
3 ルに準じて注意深い切り出しが必要であることが記載されていることから、病理部門の協力もあいま
4 って、RRSO 検体に対する SEE-FIM プロトコールによる病理検索は日常診療で広く浸透していると思
5 われる。

6 肉眼や画像診断で見えない微視的な癌の有無を調べることにより、オカルト癌の見落としを回避し、
7 適切な追加治療が受けられる点で患者の安心感につながり得る。STIC に関しては治療方針が確定して
8 いないが、将来的な腹膜癌のリスク指標になる可能性があり、データを蓄積することで今後 STIC の治
9 療方針確立にもつながると考える。

10 今後は、RRSO 検体における SEE-FIM プロトコールを用いた卵管の詳細な病理学的検索による
11 STIC やオカルト癌の検出のみならず、臨床的に子宮付属器腫瘍を有する検体においても、卵管を病理
12 学的に確認することの重要性がさらに高まったと言えよう。

14 (2)書のとめ

15 「検査結果が治療効果に与える影響」や「費用対効果」の面で評価を試みたが該当論文は検出でき
16 なかった。病理診断の現場では SEE-FIM プロトコールに要する労力やコストに関して議論になってい
17 るが、上記のような益を考慮し、病理部門の協力が得られて SEE-FIM プロトコールによる検索体制が
18 整った施設で RRSO を行うことが推奨される。過剰診療の回避や患者の価値観の考慮なども考慮して、
19 STIC やオカルト癌が見つかった後の追加治療に関しては専門家のサポートが必要である。

21 6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

22 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
23 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推
24 奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記
25 入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、12 名が
26 参加した。

28 (1)この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			12		

29 本 CQ が優先事項かについては 12 名全員が「はい」と回答した。オカルト癌を見落とさないことは、
30 早期治療を実施するうえで重要であり、実施数が増加傾向にある RRSO における病理学的評価法のコ
31 ンセンサスは優先度の高い事項と考えられた。

1 (2)介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
	1	4	7		

2 7 名が「大きい」、4 名が「中」、1 名が「小さい」と回答した。エビデンスが少ないものの、オカル
3 ト癌や STIC 検出の確実性が高いという点で効果が大きい、という意見がある一方で、他の方法に関す
4 る比較が無い点や、オカルト癌に関してはメタアナリシスが無いので強いエビデンスとは言えない、
5 という意見があがった。

7 (3)介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	1	9	2		

8 9 名が「小さい」、2 名が「わずか」、1 名が「中」と回答した。当事者にとって自分の負担が増える
9 わけではないということを前提としつつ、STIC の発見率が上がることに對する患者の不安や、その後
10 の対応が確立しておらず過剰治療につながる可能性についても意見があがった。

12 (4)エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
	10	2		

13 10 名が「弱」、2 名が「中」と回答した。

14 STIC 検出率については「中」と考えられるが、オカルト癌検出率のエビデンスは弱く、OS と検査
15 結果が治療効果に与える影響は該当論文なし、という意見があがった。

17 (5)患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	1	5	6

18 6 名が「重要な不確実性またはばらつきはなし」、5 名が「重要な不確実性またはばらつきはおそらく
19 なくなし」、1 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。RRSO を行う施設では
20 浸透しており、正確な診断につながること自体についてのばらつきは少ないと考えられる。

22 (6)望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			6	6		

1 6 名が「介入が優位」、6 名が「おそらく介入が優位」と回答した。RRSO は予防だけでなく、マク
2 ロでは見えてこない腫瘍の検出を目的にしている点が考慮される必要がある、2023 年の取扱い規約で
3 STIC が卵管癌の一部と位置づけられており、SEE-FIM プロトコールによる病理学的検索の重要性が
4 増している、将来的な腹膜癌のリスク評価になりうる、といった意見があがった。

5

6 **(7)費用対効果**

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						12

7 費用対効果に関する論文は抽出されず、12 名全員が「採用研究なし」と回答した。

8

9 **(8)容認性**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		2	10		

10 10 名が「はい」、2 名が「おそらくはい」と回答した。患者側からは検査負担等はなく容認しやすい
11 と考えられる。

12

13 **(9)実行可能性**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		10	2		

14 10 名が「おそらくはい」、2 名が「はい」と回答した。病理側の負担増加につながりうる点を考慮す
15 べき、との意見があがった。

16

17 **(10)推奨のタイプ**

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			10	2

18 本 CQ の推奨タイプは「当該介入の条件付きの推奨」が 10 名、「当該介入の強い推奨」が 2 名であ
19 った。

20 「条件付き」とした理由として、標本作成・診断に時間がかかることがあるため、病理側の協力が
21 不可欠である、SEE-FIM プロトコールが実施できる施設で RRSO を行うべきと婦人科腫瘍学会の提言
22 で記載されているものの、本ガイドラインとして明記する必要がある、STIC の臨床的意義がまだ明ら
23 かにされていない部分がある、といった点があげられる。

24

25

7) 関連ガイドラインにおける記載

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」⁸⁾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 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り、病理医との協力体制を構築しておくこと。実際には SEE-FIM プロトコールに従い、卵管采は長軸方向に切開を加え、残る卵巣および卵管は 2~3 mm 間隔で切片を作製し評価を行うこと。

また、NCCN ガイドライン¹⁰⁾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 プロトコー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。

10

8) 今後の課題

(1) 研究課題

今後、STIC の臨床的意義を検証していくことが重要課題である。米国において NCI がスポンサーとなり、RRSO もしくはリスク低減卵管切除を受けた *BRCA1* 病的バリエント保持者における STIC の頻度と予後に関する前向き試験が進行中と NCCN ガイドラインに記載されている¹⁰⁾。

16

(2) モニタリング

SEE-FIM プロトコール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 プロトコールの必要性について、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。

21

9) 外部評価結果の反映

パブリックコメント・外部評価後に記載予定

24

25

【主な検索キーワード】

BRCA, RRSO, pathology, fallopian tube, occult, SEE-FIM, STIC, cost, patient preference

28

【参考文献】

- 1) Bogaerts JMA, Steenbeek MP, van Bommel MHD, et al. Recommendations for diagnosing STIC: a systematic review and meta-analysis. *Virchows Arch.* 2022. Apr;480(4):725-37. (PMID: 34850262)
- 2) Cheng A, Li L, Wu M, et al. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020. Jan;46(1):139-47. (PMID: 31521389)
- 3) Rabban JT, Krasik E, Chen LM, et al. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with *BRCA* mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol.* 2009 Dec;33(12):1878-85. (PMID: 19898224)
- 4) Visvanathan K, Shaw P, May BJ, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2018 Nov;11(11):697-706. (PMID: 30232083)

38

- 1 5) Mahe E, Tang S, Deb P, et al. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial
2 carcinoma (STIC) in the "sectioning and extensively examining the FIMbriated end" (SEE-FIM) protocol? Int J
3 Gynecol Pathol. 2013 Jul;32(4):353-7. (PMID: 23722507)
- 4 6) Lee TJ, Lee SW, Kim KR, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in germline
5 *BRCA* mutation carriers with breast cancer: significance of bilateral RRSO at the optimal age in germline *BRCA*
6 mutation carriers. J Gynecol Oncol. 2017 Jan;28(1):e3. (PMID: 27670257)
- 7 7) Lengyel E, Fleming S, McEwen KA, et al. Serial sectioning of the fallopian tube allows for improved identification of
8 primary fallopian tube carcinoma. Gynecol Oncol. 2013 Apr; 129(1): 120–3. (PMID: 23237768)
- 9 8) 日本婦人科腫瘍学会がんゲノム医療, HBOC 診療の適正化に関するワーキンググループ. 産婦人科における遺伝
10 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. <https://www.jsgo.or.jp/opinion/05.html> (2024 年 3 月 2
11 0 日閲覧)
- 12 9) 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約臨床編第 1 版補訂版 2023 年 9 月・金原出版
- 13 10) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer
14 Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 1. 2024.(2024 年 3 月 20 日閲覧)
- 15

16 **【参考資料】**

17 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenze to deision フレームワーク (ホーム
18 ページに掲載予定)

19

1 卵巣癌 CQ3

2 卵巣癌に対し初回薬物療法で用いられるプラチナ製剤併用レジメン
3 は、BRCA 病的バリエーション保持者（BRCA 関連卵巣癌）に対しても同
4 様に推奨されるか？

5

推 奨

BRCA 病的バリエーション保持者（BRCA 関連卵巣癌）に対し、卵巣癌に対する初回薬物療法で用いられるプラチナ製剤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：弱／合意率：92%（11/12 名）

6

《推奨の解説》

卵巣癌患者の初回薬物療法で用いるプラチナ系抗がん剤を含む化学療法は BRCA 病的バリエーション保持者において、非保持者と同等もしくはそれ以上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。

7

1) 本 CQ の背景

9 卵巣癌の初回薬物療法では、プラチナ製剤併用レジメンが強く奨められるが、BRCA 病的バリエーションの有無によるレジメンの使い分けは行われていない。BRCA 病的バリエーションは、相同組換え修復不全と密接に関わり、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 病的バリエーション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。しかし、近年、血管新生阻害薬や PARP 阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬など新しい薬剤の開発が進み、様々な併用療法の有用性が報告されている。初回薬物療法がさらに複雑化する前に、BRCA 病的バリエーション保持者と非保持者における治療成績を検証し、BRCA 病的バリエーション保持者へのプラチナ系抗がん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、プラチナ製剤併用レジメンに焦点をあてて検討する。

18

2) アウトカムの設定

20 BRCA 病的バリエーション保持者（BRCA 関連卵巣癌）を対象として、初回薬物治療においてプラチナ系抗がん剤を含む化学療法で治療された群とプラチナ系抗がん剤を含まない化学療法で治療された群の比較ができなかった。そのため、本 CQ では、プラチナ系抗がん剤を含む化学療法を行った場合の BRCA 病的バリエーション保持者と非保持者の 2 群間で比較した際の「全生存期間(OS)」「無増悪生存期間(PFS)」「副作用」「費用対効果」「患者の意向」の 5 項目を評価した。

24

1 3) 採択された論文

2 本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 393 編、Cochrane 95 編、医中誌 100 編が抽出され、計
3 588 編がスクリーニング対象となった。2 名のシステマティックレビュー (SR) 委員が独立して計 2
4 回の文献スクリーニングを行い、抽出された 9 編 (メタ解析 1 編、コホート 7 編、症例対照研究 1 編)
5 を選択し、定性的な SR を行った。

7 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

8 (1) 全生存期間 (益)

9 エビデンスの確実性：弱

10 抽出された 9 編の中で OS に関する報告は、メタ解析 1 編¹⁾とコホート研究 3 編²⁾⁻⁴⁾で示されている。
11 いずれの解析においても、BRCA 病的バリエント保持者での OS の有意な延長が示されている。RCT
12 が 0 編であり、エビデンスの確実性は弱と判断した。なお、BRCA1 病的バリエント保持者と BRCA2
13 病的バリエント保持者に分けて解析した場合、BRCA2 病的バリエント保持者において OS がより良好
14 な可能性が示されている⁴⁾。

15

16 (2) 無増悪生存期間 (益)

17 エビデンスの確実性：弱

18 抽出された 9 編の中で PFS に関する報告は、メタ解析 1 編¹⁾とコホート研究 4 編²⁾⁻⁵⁾で示されてい
19 る。メタ解析 1 編およびコホート研究 3 編において、BRCA 病的バリエント保持者での PFS の有意な
20 延長が示されている。ただし、Tan らの症例対照研究では BRCA 病的バリエント保持者 22 名と遺伝
21 的リスクの低い卵巣癌患者 44 例との比較において PFS に有意差を認めなかった($p = 0.115$)²⁾。RCT
22 が 0 編であり、エビデンスの確実性は弱と判断した。なお、BRCA1 病的バリエント保持者と BRCA2
23 病的バリエント保持者に分けて解析した場合、BRCA2 病的バリエント保持者において PFS がより良
24 好な可能性が示されている。

25

26 (3) 副作用 (害)

27 エビデンスの確実性：弱

28 抽出された 9 編の中で副作用に関する報告は、コホート研究 3 編⁶⁾⁻⁸⁾、症例対照研究 1 編⁹⁾で示され
29 ている。Giannone らのコホート研究では、BRCA 病的バリエント保持者における Hypersensitivity
30 Reaction (HSR) のオッズ比は 2.14 (95%CI : 1.12-4.10)、重篤な HSR のオッズ比は 2.19 (95%CI :
31 0.96-5.01) であった⁶⁾。また、Tomao らのコホート研究では、BRCA 病的バリエント保持者は非保持
32 者に比べて有意に血液毒性が多く、G-CSF 投与のリスクオッズ比は 2.567 (95%CI : 1.136-5.798)、
33 化学療法遅延のリスクオッズ比 3.860 (95%CI : 1.098-13.57) であった⁷⁾。Moon らのコホート研究で
34 は、BRCA 病的バリエント保持者の HSR オッズ比は 5.9(95%CI : 1.1-31.7)であり、以前に HSR の既
35 往がある場合にはオッズ比 13.1(95%CI : 2.6-65.4)と報告している⁸⁾。一方、Weitzner らの症例対照
36 研究では、BRCA 病的バリエント保持者と非保持者との間に血液毒性に有意差を認めなかった⁹⁾。
37 RCT が 0 報であり、エビデンスの確実性は弱と判断した。

38

1 (4) 費用対効果

2 該当論文はなかった。

4 (5) 患者の意向

5 該当論文はなかった。

7 5) システマティックレビューのまとめ

8 (1) 益のまとめ

9 初回化学療法においてプラチナ製剤併用レジメンを用いた場合、*BRCA* 病的バリエーション保持者は非保持者と比較し OS・PFS ともに有意に延長することが、メタ解析も含め 4 編で報告されている。

11 メタ解析では 1996 年～2021 年の 61 編 (16633 人の卵巣癌患者) のうち 13 編で *BRCA* 病的バリエーション保持者と非保持者のプラチナ系抗がん剤を含む化学療法に対する感受性について示されており、*BRCA* 病的バリエーション保持者の方が非保持者よりもプラチナ感受性があった。手術も含めた治療のアウトカムではあるが、*BRCA* 病的バリエーション保持者で OS [調整ハザード比 0.65 (95% CI: 0.59, 0.73; $p < 0.001$)], PFS [調整ハザード比 0.72 (95% CI: 0.63, 0.82; $p < 0.001$)] と有意差を認めていた¹⁾。

16 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* 病的バリエーション保持者が、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⁴⁾。一方、*BRCA1* 病的バリエーション保持者については、非保持者に比べ、OS, PFS ともに有意差がなかった。また、比較的小規模の後方視的解析では PFS に有意差を認めないという報告もあった²⁾。

21 OS, PFS いずれも、臨床病期 III, IV 期のみの検討や、手術での残存腫瘍量に差がみられる検討等が混在しており、結果に影響している可能性が考えられた。また、乳癌罹患率に差がみられるものもあり、OS に影響している可能性がある。*BRCA1* 病的バリエーション保持者と *BRCA2* 病的バリエーション保持者で、個々に検討されているものと *BRCA* 病的バリエーション保持者全体で検討されているものが混在しており、今後更なる検討が必要である。

27 (2) 害のまとめ

28 害のアウトカムとして HSR に関する報告が 4 編あり、そのうち 3 編は *BRCA* 病的バリエーション保持者において HSR のリスクが上昇するという結果であった⁶⁾⁻⁸⁾。*BRCA* 病的バリエーションは、相同組換え修復不全と密接に関わり、プラチナ製剤への感受性が高いため、*BRCA* 病的バリエーション保持者は非保持者に比べ、プラチナ製剤併用レジメンでの治療回数が多くなる。そのため、*BRCA* 病的バリエーション保持者では、プラチナ-DNA 複合体の産生量も増加し、IgE を介したアレルギー反応を引き起こしやすくなると考えられている。しかし、*BRCA* 病的バリエーションの有無によって HSR の発症に有意差はないとする報告も 1 編認めており⁹⁾、さらなる検討が必要である。

36 6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

37 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推

1 奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記
2 入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、12 名が
3 参加した。

4

5 **(1) この CQ の優先度**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		4	7		1

6 初回薬物療法としてプラチナ製剤併用レジメンは、標準的治療として確立しているが、BRCA 病的
7 バリエーションの有無で層別化されていないため、本 CQ の優先度は高いと考えられた。また、現在様々
8 な併用療法あるいは維持療法が検討されており、本 CQ に対する直接的なエビデンスは今後増えない
9 可能性がある。またがんゲノム医療の発展に伴い、臓器横断的な CQ の設定が必要との意見もあった。

10

11 **(2) 介入の望ましい効果**

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
		11	1		

12 OS・PFS の延長について期待できる結果が得られているが、手術完遂度など化学療法以外の因子が
13 関連する可能性があること、また BRCA1・BRCA2 に分けて解析した場合の結果にバラツキを認める
14 ことが考慮され、望ましい効果について「中」が11名であった。

15

16 **(3) 介入の望ましくない効果**

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
		11			1

17 HSR については、プラチナ製剤併用レジメンでの治療回数の影響や BRCA 病的バリエーションによる臨
18 床薬理学的影響などを考慮する必要がある。また結果の非一貫性もあること、RCT もなく、報告数も
19 限られていることから、介入の望ましくない効果について「小」が11名であった。

20

21 **(4) エビデンスの確実性**

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
	7	5		

22 OS・PFS・副作用についてともにエビデンスの確実性は C（弱）であり、エビデンスの確実性とし
23 て「弱」が7名であった。OS・PFS の延長という BRCA 病的バリエーション保持者全体への影響の強さも
24 考慮され、5名が「中」を選択した結果であった。

25

26 **(5) 患者の価値観**

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	1	11	

27 化学療法を必要とする卵巣癌患者において、今回設定されたアウトカムを重視する程度に重要なば

らつきはなく、OS・PFS 延長という望ましい効果の確実性はその他の不確実性を十分に上回るものと考えられ、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」が 11 名であった。

(6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			10	2		

BRCA 病的バリエント保持者の方が、非保持者と比較して PFS・OS は良好であり、かつ副作用として注目した HSR・血液毒性も対応が確立しており、生命を脅かす可能性が低いことから、プラチナ製剤併用レジメンが BRCA 病的バリエント保持者に対しても同様に推奨されることに優位性がある。

(7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						12

費用対効果に関する論文は抽出されなかった。

(8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			12		

プラチナ製剤併用レジメンはすでに卵巣がんの初回薬物療法として確立しており、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ことが容認される。

(9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			12		

プラチナ製剤併用レジメンは、卵巣がん初回薬物療法の標準的治療であり、保険診療として一般的に実施されており、実行可能である。

(10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			1	11

本 CQ の優先度、望ましい効果と望ましくない効果とのバランス、エビデンスの確実性、価値観、容認性、実行可能性から判断され、本 CQ の推奨タイプは「当該介入の強い推奨」が 11 名であった。

7) 関連ガイドラインにおける記載

NCCN Guidelines® Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 3. 2024) では、メタ解析の結果として、BRCA 病的バリエント保持者は非保持者よりも 5

1 年生存期間が有意に良好であるが 10 年生存期間では両群間の差が少なくなると記載されている。また、
2 *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が、*BRCA1* 病的バリエント
3 保持者では予後および化学療法奏効率との関係性が明らかでないと記載されている。

4 5 8) 今後の課題

6 (1) 研究課題

7 該当なし

8 9 (2) モニタリング

10 *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。また、*BRCA* 病的バリエント
11 保持者と HSR のリスクとの関連性については、プラチナ製剤併用レジメンの治療回数に加え、*BRCA*
12 病的バリエントの臨床薬理学的影響など遺伝学的要因も考慮しながらモニタリングしていく必要があ
13 る。

14 15 9) 外部評価結果の反映

16 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

17 18 【主な検索キーワード】

19 *BRCA1/2*, Ovarian cancer, platinum combination chemotherapy, Hypersensitivity Reaction

20 21 【参考文献】

- 22 1) Wang Y, Li N, Ren Y, Zhao J. Association of *BRCA1/2* mutations with prognosis and surgical cytoreduction outcomes
23 in ovarian cancer patients: An updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(9):2270-84.
- 24 2) Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, *et al.* "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing
25 the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2*
26 mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5530-6.
- 27 3) Vencken P, Kriege M, Hoogwerf D, *et al.* Chemosensitivity and outcome of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated ovarian
28 cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol.*
29 2011;22(6):1346-52.
- 30 4) Yang D, Khan S, Sun Y, *et al.* Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity,
31 and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA.* 2011;306(14):1557-65.
- 32 5) Lorusso D, Marchetti C, Conte C, *et al.* Bevacizumab as maintenance treatment in *BRCA* mutated patients with
33 advanced ovarian cancer: A large, retrospective, multicenter case-control study. *Gynecol Oncol.* 2020;159(1):95-100.
- 34 6) Giannone G, Scotto G, Katsaros D, *et al.* Hypersensitivity to platinum salts according to *BRCA* status in ovarian
35 cancer: A retrospective analysis of clinical outcomes and systematic review of literature. *Gynecol Oncol.*
36 2021;162(1):80-7.
- 37 7) Tomao F, Musacchio L, Di Mauro F, *et al.* Is *BRCA* mutational status a predictor of platinum-based chemotherapy
38 related hematologic toxicity in high-grade serous ovarian cancer patients? *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):138-43.
- 39 8) Moon DH, Lee JM, Noonan AM, *et al.* Deleterious *BRCA1/2* mutation is an independent risk factor for carboplatin
40 hypersensitivity reactions. *Br J Cancer.* 2013;109(4):1072-8.
- 41 9) Weitzner O, Yagur Y, Kadan Y, *et al.* Chemotherapy Toxicity in *BRCA* Mutation Carriers Undergoing First-Line

1 Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist*. 2019;24(12):e1471-e5.

2

3 **【参考資料】**

4 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenece to deision フレームワーク（ホーム
5 ページに掲載予定）

6

1 卵巣癌 CQ4

2 プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した *BRCA* 病的バリエント
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？

推 奨

プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した *BRCA* 遺伝子病的バリエントを有する進行卵巣がん患者に対し、PARP 阻害薬の維持療法が推奨される。

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：100%（10/10 名）

6 << 推奨の解説 >>

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* 病的バリエントを有する卵巣癌患者に対する PARP 阻害剤の維持療法は無病生存期間を延長し、全生存期間を延長する傾向にある。一方、管理可能であるものの比較的副作用が強いこと、高額な薬剤による経済的負担が患者側に生じることを含め、患者と十分話し合った上で投薬を検討することが望ましい。

7 1) 本 CQ の背景

8 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ことから、新たな治療オプションが必要とされている。*BRCA* 遺伝子病的バリエントを有するプラチナ感受性再発卵巣癌に対し、オラパリブやニラパリブ、Rucaparib などいくつかの PARP 阻害剤が臨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より奏効の得られた *BRCA* 遺伝子病的バリエントを有する患者に対し、PARP 阻害剤を維持療法として投与す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 阻害剤の維持療法が推奨されるかを検討する。

16 2) アウトカムの設定

17 本 CQ では、*BRCA* 病的バリエントを有する卵巣癌患者に対し、PARP 阻害剤の維持療法の介入群
18 と非介入群の 2 群間で、「PFS の延長」「OS の延長」「副作用」「費用」「患者の意向」を評価した。

20 3) 採択された論文

21 進行卵巣癌(FIGO III, IV 期)に対する初回治療後の PARP 阻害剤の有効性を試みた第 3 相ランダム化
22 比較試験 4 編(SOLO-1 試験, PAOLA-1 試験, PRIMA 試験, VELIA 試験)を選択した。いずれの臨床試
23 験も、対象患者の組織型を高異型度漿液性癌、高異型度類内膜癌に限定している。*BRCA* 遺伝子病的
24

1 バリエント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、そのほかの臨床試験では
2 有効性の解析において生殖細胞もしくは体細胞の *BRCA* 遺伝子病的バリエントを有する症例のサブグ
3 ループ解析が行われている。「PFS の延長」「OS の延長」「副作用」「費用」「患者の意向」に関して、
4 定性的なシステマティックレビューを行なった。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 無増悪生存期間(PFS)の延長

エビデンスの確実性：強

9 SOLO-1 試験は、III, IV期の高異型度漿液性もしくは類内膜癌で生殖細胞系列 *BRCA* (germline
10 *BRCA*: g*BRCA*) 1/2もしくは腫瘍 *BRCA* (tumor *BRCA*: t*BRCA*) 1/2の病的バリエントを有する患
11 者で、初回治療として手術、プラチナ製剤を併用した化学療法が行われ完全奏効もしくは部分奏効の
12 得られた患者に対し、オラパリブの維持療法 (300mg, 1日2回内服を2年間) とプラセボを比較した
13 第III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: 60% vs. 27%, HR: 0.30
14 (95%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
15 試験は、*BRCA1/2* 病的バリエントの有無を問わず、III, IV期の高異型度漿液性もしくは類内膜癌の患
16 者を対象とし (粘液性癌を除く *BRCA1/2* 病的バリエントを有する非漿液性癌を含む)、初回治療とし
17 て手術、ベバシズマブを併用した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、
18 維持療法としてオラパリブ2年間内服及びベバシズマブ15カ月の併用療法と、プラセボとベバシズマ
19 ブ併用療法を行うことの第III相試験である。PFSについて、全体集団において HR: 0.59, さらに
20 *BRCA1/2* 病的バリエントを有するサブグループにおいては、PFS 中央値: 37.2 カ月 vs. 21.7 カ月、
21 HR: 0.31 (95%CI: 0.20-0.47) 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
22 めた²⁾。PRIMA 試験は、*BRCA1/2* 病的バリエントの有無を問わず、III, IV期の高異型度漿液性もし
23 くは類内膜癌の患者を対象とし、初回治療として手術、プラチナ製剤を併用した化学療法が行われ完
24 全奏効もしくは部分奏効の得られた患者に対し、ニラパリブの維持療法 (300mg, 1日1回内服を3年
25 間) とプラセボを比較した第III相試験である。全体集団において HR: 0.62, さらに *BRCA1/2* 病的バ
26 リアントを有するサブグループにおいては、PFS 中央値: 22.1 カ月 vs. 10.9 カ月, HR: 0.40 (95%
27 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*
28 病的バリエントの有無を問わず、III, IV期の高異型度漿液性癌の患者を対象とし、初回治療としてカ
29 ルポプラチン+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
30 ベリパリブを併用しかつベリパリブ維持療法を行う群の3群を比較した第III相試験である。*BRCA1/2*
31 病的バリエントを有するサブグループにおいては、TC 療法にベリパリブを併用しかつベリパリブ維持療
32 法を行う群と TC 療法のみを行う群を比較した結果, PFS 中央値: 34.7 カ月 vs. 22 カ月, HR: 0.44
33 (95%CI: 0.28-0.68, $P < 0.001$) と予後改善効果が認められた⁴⁾。ATHENA 試験は、*BRCA1/2*病的
34 バリエントの有無を問わず、III, IV期の高異型度上皮性癌の患者を対象とし、初回治療として手術、
35 プラチナ製剤を併用した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、ルカパ
36 リブの維持療法 (600mg, 1日2回を2年間) とプラセボを比較した第III相試験である。全体集団にお
37 いて HR: 0.52, さらに t*BRCA1/2* 病的バリエントを有するサブグループにおいて PFS 中央値: 未到

1 達 vs. 14.7 カ月, HR : 0.40 (95%CI : 0.21-0.75) と, ルカパリブ維持療法により予後改善効果が認め
2 られた⁵⁾。

3 いずれの試験も対象患者の組織型が限定されている。PFS に関して, VELIA 試験は g*BRCA1/2*病的
4 バリエントを有する症例のサブ解析のデータ, PRIMA 試験, PAOLA-1 試験, ATHENA 試験は
5 t*BRCA1/2*病的バリエント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,
6 PRIMA 試験, ATHENA 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。
7 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
8 法における PARP 阻害薬の内服期間は, SOLO-1 試験, PAOLA-1 試験, VELIA 試験, ATHENA 試
9 験においては 2 年間, PRIMA 試験では 3 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,
10 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。しかし,
11 いずれの RCT においても PFS の延長効果は一貫しており, PFS の延長に対するエビデンスの確実性
12 は強とした。

13

14 (2) 全生存期間(OS)の延長

15 エビデンスの確実性：弱

16 SOLO-1 試験の 7 年後の OS データが発表された。経過観察期間の中央値はオラパリブ群 88.9 カ月,
17 プラセボ群 87.4 カ月であった。OS 中央値：未到達 vs. 75.3 カ月, HR : 0.55 (95%CI : 0.40-0.76,
18 P=0.004) とオラパリブ維持療法により高い予後改善効果が認められたが, 統計学的には有意ではな
19 かった(統計学的に有意とするには P<0.001 が必要)⁶⁾。また, その他の RCT は解析時の data maturity
20 が低く, OS に関して十分な統計解析が行われていないため非一貫性は評価出来ないと判断した。以上
21 より, OS 延長に対するエビデンスの確実性は弱とした。

22

23 (3) 副作用

24 エビデンスの確実性：中

25 有害事象の発生率は, PAOLA-1 試験, PRIMA 試験, VELIA 試験, ATHENA 試験では *BRCA* 病的
26 バリエント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
27 おいてもほぼ全例で認められている。主な有害事象には, 骨髄抑制, 疲労, 消化管毒性がある。いず
28 れの有害事象も休薬や投与量の減量により管理可能であったが, 投与中止例は SOLO-1 試験では
29 11.5%, PAOLA-1 試験では 20%, PRIMA 試験では 12%, VELIA 試験では 19%, ATHENA 試験で
30 は 11.8%であった。また, 頻度が低いものの重篤な有害事象に白血球/骨髄異形成症候群がある。有害
31 事象に関して一貫性は認めるが, SOLO-1 試験以外の試験が *BRCA* 病的バリエントを有さない患者も
32 含めたデータであるため有害事象に対するエビデンスの確実性は中とした。

33

34 (4) 費用対効果

35 エビデンスの確実性：弱

36 SOLO-1 試験のデータに基づいた Olaparib と PRIMA 試験のデータに基づいた Niraparib に関して
37 は, 費用対効果についても検討がなされており, いずれの研究においても PARP 阻害剤の維持療法は

1 cost effective とされている。PRIMA 試験では *BRCA* 病的バリエーションを有する患者以外も対象となっ
2 ており、さらに評価方法や評価を行っている国も異なるため、費用対効果に対するエビデンスの強さ
3 は弱とした。

5 (5) 患者の意向

エビデンスの確実性：弱

7 VELIA 試験では *gBRCA1/2* 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、
8 PAOLA-1 試験、ATHENA 試験では *BRCA1/2* 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。
9 SOLO-1 試験を含めた 5 つの試験においていずれの試験においても介入群と対照群とで QOL の差を
10 認めなかった。しかし、それぞれの試験で評価方法や評価時期が異なるため、患者の意向に対するエ
11 ビデンスの確実性は弱とした。

5) システマティックレビューのまとめ

(1) 益のまとめ

15 プラチナ製剤を含む初回薬物療法に奏効した卵巣癌患者に対する PARP 阻害薬の維持療法の効果を
16 検証した第 III 相試験は 5 つあり、いずれの試験も組織型を限定している、試験デザインが異なる、
17 SOLO-1 試験以外は *BRCA1/2* 病的バリエーションを有さない症例を含んでいる、などアウトカムに対す
18 る非直接性を認める。PFS の延長効果は、SOLO-1 試験においても、その他の試験の *BRCA1/2* 病的
19 バリエーションを有する症例を対象にしたサブグループ解析においても、一貫して認められ、エビデンス
20 の確実性は強いと考えられる。OS の延長効果については、SOLO-1 試験において高い改善効果を認め
21 るものの統計学的に有意ではない、その他の試験の結果が発表されていないため非一貫性が評価でき
22 ない、といった点からエビデンスの確実性は弱いと考えられる。患者の意向に関しては、いずれの試
23 験においても介入群と非介入群の間に有意な QOL の差は見られなかったが、評価方法や評価時期がそ
24 れぞれで異なるため、エビデンスの確実性は弱いと考える。

(2) 害のまとめ

27 害のアウトカムに対しても益のアウトカムと同様の理由で非直接性を認める。PARP 阻害剤の維持
28 療法による有害事象はいずれの試験においても、ほぼ全例で認められたが有害事象は休薬や投与量の
29 減量により管理可能であった。結果に非一貫性を認めないことからエビデンスの確実性は中と考える。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

32 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
33 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推
34 奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記
35 入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。

1 (1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			9		1

2 本 CQ が優先事項かについては 9 名が「はい」と回答したが、1 名は「卵巣がん・卵管癌・腹膜癌
3 治療ガイドライン」に記載するのであればそちらが優先されるべきで、将来的には臓器横断的な項目
4 設定が望ましい、との回答であった。

6 (2) 介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
			10		

7 10 名全員が「大きい」の回答であった。卵巣癌が難治性の癌であることを考えても PFS の延長効果
8 は高く、望ましい効果が大きいと考えられる。

10 (3) 介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	7	3			

11 介入の望ましくない効果について「中」が 7 名、「小」が 3 名であった。有害事象はコントロール可
12 能なものが多いが、致死的な有害事象として二次性の血液がんもあり、注意深いフォローが必要であ
13 る、減量や休薬期間の延長を要する頻度も一定程度存在する点が指摘された。

15 (4) エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
			10	

16 10 名全員が「強」の回答であった。第 3 相ランダム化比較試験で検証されており、エビデンスの質
17 はいずれの試験も高いと考えられた。

19 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	2	8	

20 2 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、8 名が「重要な不確実性またはば
21 らつきはおそらくなし」と回答した。維持療法の対象、予後延長効果は明らかであり不確実性は少な
22 いのではないかという意見のほか、費用に対する考え方には個人差がある点が指摘された。

1 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			9	1		

2 9名が「おそらく介入が優位」、1名が「介入が優位」の回答であった。望ましい効果としては大きい
3 すが、さまざまな有害事象、経済的負担、全生存期間データが未成熟である点などが指摘された。

4

5 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
			9	1		

6 9名が「おそらく介入が優位」、1名が「介入が優位」の回答であった。SOLO-1試験のデータに基づいた
7 OlaparibとPRIMA試験のデータに基づいたNiraparibに関しては、いずれもPARP阻害剤の
8 維持療法はcost effectiveとされている。必ずしも日本のデータでなく、海外のデータから判断してよ
9 いことが確認された。

10

11 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		2	8		

12 2名が「おそらく、はい」、8名が「はい」の回答であった。無憎悪生存期間の改善効果が高いこと、
13 懸念となる有害事象は管理可能であること、費用対効果も見込まれることがあげられた。

14

15 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		3	7		

16 3名が「おそらく、はい」、7名が「はい」の回答であった。広く用いられている薬剤ではあるが、
17 異なる用量の薬剤がいずれも揃っている薬局を探すのに苦労するなど、入手が容易でない場合がある
18 ことが指摘された。

19

20 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
				10

21 1回目の投票では、5名が「当該介入の条件付きの推奨」、5名が「当該介入の強い推奨」の回答であ

1 った。そのため、どのような点で「条件付き」が考慮されるかが議論された。
2 有害事象への対応、費用負担、遺伝診療の必要性について意見があった。難治性の病態であること、
3 ハザード比が非常に良好で予後改善が期待されること、有害事象は許容範囲（多くの有害事象は管理
4 可能）と判断されること、費用対効果も期待できること、遺伝カウンセリングは病院間の連携でクリ
5 アできると考えられることがそれぞれ確認された。
6 以上の議論を踏まえ、2 回目の投票の結果、10 名全員が「当該介入の強い推奨」と回答した。

7

8 7) 関連ガイドラインにおける記載

9 ASCO* ガイドラインでは、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、
10 rucaparib について、治療を強く推奨としている⁷⁾。

11 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* 病的バリエントを有す
12 る卵巣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
13 をカテゴリー1 で推奨しているが、veliparib については記載はない⁸⁾。

14 *ASCO : American Society of Clinical Oncology

15

16 8) 今後の課題

17 (1) 研究課題

18 該当なし

19

20 (2) モニタリング

21 バリエント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。

22

23 9) 外部評価結果の反映

24 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

25

26 【主な検索キーワード】

27

28 【参考文献】

- 29 1) Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian
30 Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (26) : 2495-505. [PMID : 30345884]
- 31 2) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al ; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line
32 Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 (25) : 2416-28. [PMID : 31851799]
- 33 3) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, et al ; PRIMA/ENGOT-OV26/ GOG-3012
34 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 381
35 (25) : 2391-2402. [PMID : 31562799]
- 36 4) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in
37 Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 (25) : 2403-15. [PMID : 31562800]
- 38 5) Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as
39 Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-
40 3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* 2022 40 (34):3952-3964. [PMID:35658487]

- 1 6) DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in
2 Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trail. J
3 Clin Oncol. 2023 ; 41(3) : 609-617.[PMID:36082969]
- 4 7) Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer:
5 ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2022 ; 40(33) : 3878-3881. [PMID: 36150092]
- 6 8) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer
7 Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, ver1. 2024.

8

9 **【参考資料】**

10 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenece to deision フレームワーク（ホーム
11 ページに掲載予定）

12

1 卵巣癌 CQ5

2 **BRCA 病的バリエント保持者の卵巣癌発症リスク低減のために低用**
3 **量経口避妊薬（OC）あるいは低用量エストロゲン・プロゲスチン配**
4 **合薬（LEP）の内服は推奨されるか？**

推 奨

BRCA 病的バリエント保持者に対し、卵巣癌発症リスク低減目的で OC あるいは LEP 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の推奨／エビデンスの確実性：中／合意率：100%（12/12 名）

《推奨の解説》

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 OC あるいは LEP の服用は、卵巣癌発症リスクを低減させる可能性が高い。一方で、卵巣癌発症予防を目的とした場合の服薬期間に関する基準がない点、長期内服による乳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 の効果を上回るものではないことを考慮し、十分な話し合いのうえで決定していくのが望ましい。

1) 本 CQ の背景

一般集団では低用量経口避妊薬（oral contraceptives：OC）あるいは低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（low dose estrogen-progestin：LEP）は卵巣癌の発症リスクを低下させる。BRCA 病的バリエ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 RRSO が推奨されるが、2024 年現在、癌未発症者に対しては適応疾患がなければ保険適用外である。また NCCN 等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、わが国では該当年齢で RRSO を施行する BRCA 病的バリエント保持者は少ない。一方で、卵巣癌の早期発見に対して、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い。そこで本 CQ では、BRCA 病的バリエント保持者に対する卵巣癌発症リスク低減のため、OC あるいは LEP が化学予防（薬物療法）として推奨さ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 といひ、月経困難症や子宮内膜症等の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。

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ける、OC あるいは LEP 服用者と非服用者の 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」「患者の満足度」

1 を評価した。

2

3) 採択された論文

4 「卵巣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、メタアナ
5 リシス 4 編、コホート研究 2 編、症例対象研究 2 編を選択した。「乳癌発症リスク」については、上記
6 と同様のメタアナリシス 4 編を選択した。「費用対効果」「患者の意向」「患者の満足度」に関する該当
7 論文はなかった。

8

9 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

10 (1) 卵巣癌発症リスクの低減効果 (益)

11 エビデンスの確実性：中もしくは大

12 2010 年に報告された卵巣癌を発症した 1,503 例と発症していない 6,315 例の *BRCA1/2* 病的バリア
13 ント保持者を対象としたメタアナリシスでは、*BRCA1* 病的バリエーション保持者〔要約相対リスク
14 (summary relative risk : 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
15 〔SRR : 0.52 (95%CI : 0.31–0.87)〕のいずれも OC 服用により卵巣癌発症リスクが約 50% へ有意に
16 減少した。その他のメタアナリシス 1 編および症例対照研究 2 編では、OC 服用による卵巣癌発症リ
17 スクがオッズ比 (odds ratio : OR) として 0.56-0.60 (*BRCA1*)、0.21-0.63 (*BRCA2*) と報告されている。
18 またメタアナリシス 2 編とコホート研究 2 編では、OC 服用による卵巣癌発症リスクがハザード比
19 (hazard ratio : HR) として 0.51-0.55 (*BRCA1*)、0.57-1.04 (*BRCA2*) が示されている。

20

21 (2) 乳癌発症リスク (害)

22 エビデンスの確実性：中もしくは弱

23 一般集団において乳癌発症リスクは OR=1.08 と報告されている。2010 年に報告された乳癌を発症
24 した 2,855 例と発症していない 2,954 例の *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者を対象としたメタアナリシ
25 スでは、*BRCA1* 病的バリエーション保持者〔SRR=1.09 (95%CI : 0.77–1.54)〕および *BRCA2* 病的バリエ
26 ーション保持者〔SRR=1.15 (95%CI : 0.61–2.18)〕のいずれも OC 服用により乳癌発症リスクは上昇し
27 ない。その他のメタアナリシス 1 編では、OC 服用による乳癌発症リスクが OR として 1.08 (*BRCA1*),
28 1.03 (*BRCA2*) と報告されている。また別のメタアナリシス 2 編では、OC 服用による乳癌発症リスク
29 が HR として 1.19-1.24 (*BRCA1*)、1.36-1.40 (*BRCA2*) と示されている。一方、最新のメタアナリシス
30 では、5 年を超える OC 使用で *BRCA1* 病的バリエーション保持者では、OR=1.40 (95%CI 1.26-1.57),
31 *BRCA2* 病的バリエーション保持者で OR=1.49 (95%CI 1.15-1.93) と共に有意な乳癌発症リスク上昇を認
32 めた。

33

34 (3) 合併症

35 該当論文はなかった。

36

37 (4) 費用対効果

38 該当論文はなかった。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

(5) 患者の意向

該当論文はなかった。

(6) 患者の満足度

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

(1) 益のまとめ

メタアナリシス 4 編，コホート研究 2 編，症例対象研究 2 編では，*BRCA1/2* 病的バリエント保持者，*BRCA1* 病的バリエント保持者，*BRCA2* 病的バリエント保持者の 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* 病的バリエント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 もしくは HR：0.5–0.6）が報告されており，再現性の高い結果と考えられる。

(2) 害のまとめ

OC 服用による乳癌発症リスクについては，メタアナリシス 4 編から，*BRCA1/2* 病的バリエント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。しかしながら，最新のメタアナリシスでは，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。

内服した OC 製剤の違い，内服期間の違い，人種の違いなどがバイアスリスクと考えられる。製剤を特定しない複数のメタアナリシスにおいて，卵巣癌発症リスクの低減効果が報告されていることからバイアスリスクは深刻ではないと考えられる。また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，人種の違いが影響する可能性は否定できない。OC 服用による卵巣癌と乳癌のリスクを同時に検討するには，*BRCA1/2* 病的バリエント保持者における各癌種の年齢分布に大きな違いがあることを十分に考慮する必要がある。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は，乳癌領域医師 2 名，婦人科領域医師 2 名，遺伝領域医師 2 名，遺伝看護専門看護師 1 名，認定遺伝カウンセラー 2 名，患者・市民 3 名であった。推奨決定会議の運営にあたっては，事前に資料を供覧し，参加対象委員全員が EtD フレームワークを記入して意見を提示したうえで，当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち，12 名が参加した。

(1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		2	10		

1 この CQ は、卵巣癌のサーベイランスが確立されていない現状において、癌の一次予防に関わる課
2 題として優先度が高いと考えられる。一方、RRSO に勝る予防法ではないという観点から「おそらく、
3 はい」との意見があった。

4

5 **(2) 介入の望ましい効果**

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
		7	5		

6 この介入に関して望ましい効果については、多数のメタアナリシスよりエビデンスが蓄積されてい
7 る。しかしながら、これら報告において、薬剤の使用期間に関する情報はあが、観察期間に関する
8 情報が明確ではない。また現状において、BRCA 病的バリエント保持者に対する本薬剤の使用は、適
9 応症がない限り保険適応外である。

10

11 **(3) 介入の望ましくない効果**

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	5	6	1		

12 この介入に関して望ましくない効果については、過去のメタアナリシスから乳癌の発症リスクは上
13 昇しないとされている。一方、これらの報告にばらつきがあり、また 5 年を超える使用では、乳癌発
14 症のリスクが上昇するとの報告もある。従って、乳癌の発症リスクが高い BRCA 病的バリエント保持
15 者が対象であることを加味すると、望ましくない効果は中等度との意見があった。OC あるいは LEP
16 服用に関する一般的な有害事象として、静脈血栓塞栓症発症のリスクは、非使用者に比してわずかに
17 増加する程度である¹⁾。

18

19 **(4) エビデンスの確実性**

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
		12		

20 投票結果では、この介入に関するエビデンスの確実性は中等度が 12 名であった。

21

22 **(5) 患者の価値観**

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	10	2	

23 これまでの報告のすべてが国外からのものであり、本邦における検証がないことに留意する必要が
24 ある。ま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
25 行われていないことは、重要な不確実性の要因となる。実臨床では、保険適応がないことや、長期間
26 の使用による乳癌発症リスクの上昇が否定できないことから、積極的な介入が行われていない可能性

1 がある。一方、RRSO 施行に至る期間における予防法の選択肢として重要であるとの意見があった。

2

3 **(6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス**

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			10	1	1	

4 乳癌のサーベイランスは確立しているが、卵巣癌のサーベイランスが確立していないことから、卵
5 巣癌発症のリスク低減効果と比べて乳癌発症リスクの上昇は許容されるのではないかとの意見があっ
6 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
7 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。

8

9 **(7) 費用対効果**

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						12

10 費用対効果に関する論文は抽出されなかった。

11

12 **(8) 容認性**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		9	2	1	

13 癌未発症の *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する RRSO が保険承認されていない現状において、今
14 後、本邦において若年の癌未発症者の診断が増えてきた場合、OC あるいは LEP 服用の選択肢は重要
15 であると考えられる。また、本介入は保険適応外であるが、費用については比較的高額ではないこと
16 から容認されるとの意見があった。一方、卵巣癌発症予防に関する製剤と服薬期間に関して明確な基
17 準がないことが容認性に影響を与える可能性がある。

18

19 **(9) 実行可能性**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		8	2		

20 現時点では、保険適用外であることが実行可能性の障壁と考えられるが、癌未発症の *BRCA* 病的バ
21 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と考えられた。なお、添付文書上、OC あるいは
22 LEP は乳癌患者への使用は禁忌である。

23

24

25

1 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			12	

2 推奨決定会議では「当該介入の条件付きの推奨」とした理由として、卵巣癌発症予防を目的とした
3 場合の服薬期間に関する基準がないこと、長期間服した場合の乳癌発症リスクに関して不確実性が残
4 ることがあげられた。特に、BRCA2 病的バリエーション保持者ではベースラインのホルモン陽性乳癌発症
5 リスクが高く、OC 内服の影響には不確実性が残るといった意見があった。また本介入を選択しても、卵
6 巣癌発症予防を目的とした RRSO の効果を上回るものではないことに留意すべきとの意見があった。

7) 関連ガイドラインにおける記載

9 NCCN ガイドライン²⁾ Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic
10 Version 2. 2024 では、下記のように記載されている。OC 服用と乳癌発症リスクに関して、各種バイ
11 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。
12 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
13 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、
14 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
15 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) 今後の課題

18 (1) 研究課題

19 該当なし

21 (2) モニタリング

22 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
23 用による副作用等について、各 BRCA に分けたモニタリングが必要と考えられる。

25 9) 外部評価結果の反映

26 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

28 【主な検索キーワード】

29 BRCA, HBOC, combined oral contraceptives, side effect, cost, patient preference, climacteric
30 symptom

32 【参考文献】

33 1) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023

34 2) National Cancer Comprehensive Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-
35 Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2. 2024

1

2 **【参考資料】**

3 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenece to deision フレームワーク（ホーム
4 ページに掲載予定）

5

1 卵巣癌 CQ6

2 乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、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* 病的バリエント保持者に対し、HRT 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の推奨／エビデンスの確実性：弱／合意率：91.6% (11/12 名)

5 << 推奨の解説 >>

乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対する HRT 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等、エストロゲン低下による諸症状を緩和する等の目的で HRT を行うことは許容できる。しかしながら、長期投与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。乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、HRT を施行するメリット・デメリットを話し合い、乳癌サーベイランスや遺伝診療部・遺伝カウンセラーの連携が実施できる施設かつ女性ヘルスケアに精通した専門医のもと HRT を行うことを条件付きで推奨する。

6 1) 本 CQ の背景

7 *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者には RRSO が推奨される。RRSO は外科的閉経を起こしエスト
8 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
9 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
10 短い¹⁾。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。
11 エストロゲン単独療法あるいはエストロゲン+プロゲステロン併用療法が乳癌リスクにどのような影響
12 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²⁾。ま
13 た、RRSO を行わずサーベイランスを行う *BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者の女性にも周閉経期の諸
14 症状に HRT が施行される。*BRCA1* 遺伝子病的バリエント保持者の RRSO 未施行例での HRT 使用は
15 4.3 年までの観察で乳癌発症を増加させない³⁾。一方、*BRCA2* 遺伝子病的バリエント保持者の RRSO
16 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
17 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+プロゲステロン併用療
18 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⁴⁾。従って
19 HRT、特にエストロゲン+プロゲステロン療法は 5 年を越えない短期間の使用が望ましい。乳癌既往者
20 に対する HRT は再発、転移、対側乳癌発症が 6.9 倍増加させることから HRT は禁忌とされているた
21 め⁵⁾、諸症状に対して対症療法が選択されている。*BRCA* 遺伝子病的バリエント保持者女性に対する
22

1 HRT のベネフィットとリスクを検討する。

2

3 2) アウトカムの設定

4 本 CQ では、乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーション保持者を対象として、ホルモン補充療法を実施し
5 た群と実施しなかった群の 2 群間で比較した際の「O1：乳癌発症リスク(害)」「O2：OS(益)」「O3：
6 副作用(害)」「O4：費用対効果(益・害)」「O5：患者満足度(益)」の 5 項目をアウトカムとして設定し、
7 システマティックレビューの評価対象とした。

8

9 3) 採択された論文

10 本 CQ に対する文献検索の結果、PubMed 140 編、Cochrane3 編、医中誌 12 編が抽出され、これに
11 ハンドサーチ 1 編を加えた計 156 編がスクリーニング対象となった。2 名のシステマティックレビュー
12 ー委員が独立して計 2 回の文献スクリーニングを行い、抽出された 14 編がシステマティックレビュー
13 の対象となった。

14

15 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

16 (1) 乳癌発症リスク (害) エビデンスの確実性：C (弱)

17 現在までに乳癌発症リスクについて、メタアナリシス 1 編とコホート研究 3 編、症例対象研究 3 編
18 で評価されている。RRSO 後の *BRCA* 病的バリエーション保持者における HRT の使用を検討した RCT は
19 ない。

20 Rebeck らによるコホート研究では、*BRCA* 病的バリエーション保持者 462 例を平均 3.6 年間追跡し、
21 HRT による乳癌リスクを評価した²⁾。このコホートでは、155 例の女性が平均 42.7 歳で RRSO を施
22 行し、93 例が HRT を使用した。RRSO は有意に乳癌リスクを低下し (HR 0.40 [95%CI 0.18, 0.92])、
23 このリスク低下は HRT の使用による影響を受けなかった (HR 0.37 [95%CI 0.14, 0.96])。HRT の薬
24 剤は、50 例が ET を受け、34 例が EPT を受けたが、両者で乳癌リスクに差は確認されなかった。

25 Eisen らは、未閉経の *BRCA1* 病的バリエーション保持者 473 例(236 組)を対象とした症例対象研究を実
26 施した⁶⁾。HRT の平均使用期間は症例群で 3.7 年間、対象群で 4 年間であった。HRT 使用は乳癌リス
27 ク低下と関連した (OR 0.58 [95%CI 0.35, 0.96])。また薬剤別では、E 単独で有意なリスク低下 (OR
28 0.51 [95%CI 0.27, 0.98]) を認めた一方、EPT では統計的に有意ではないリスク低下 (OR 0.66 [95%
29 CI 0.34, 1.27]) を示した。この研究の延長が Kotsopoulos らによって行われ、*BRCA1* 病的バリエーション
30 保持者 864 例 (432 組) の症例対象研究として報告された³⁾。HRT 使用者は症例群で 91 例(21%)、症
31 例群で 80 例(19%)と同程度であった (p=0.24)。HRT 使用の平均期間は、症例群で 4.42 年、対象群
32 で 4.27 年であった。結果として、乳癌リスクと HRT 使用との間に関連は認められなかった (OR 0.80
33 [95%CI 0.55, 1.16])。ET が症例群で 46 例、対象群で 42 例、EPT が症例群で 28 例、対象群で 41 例
34 であったが、ET、EPT いずれの製剤でも乳癌のリスク増減とは関連しなかった (ET: OR 1.00[95%CI
35 0.62, 1.62], EPT: OR 0.65[95%CI 0.38, 1.11])。閉経のタイプ (自然閉経 327 組 vs 外科的閉経 105 組)
36 を分けて検討しても有意差は観察されなかった (自然閉経: OR 0.72[95%] CI 0.44, 1.18), 外科的閉経:

1 OR 1.06 [95%] CI 0.44, 1.18)。

2 Kotsopoulos らは続いて RRSO を施行した 872 例の *BRCA1* 病的バリエント保持者を対象としたコホ
3 ート研究も報告しているが⁷⁾、そのサブセットは前述の症例対象研究と重複している。RRSO 後に
4 HRT を使用した 377 例と使用しなかった 495 例を追跡した結果、RRSO 後の HRT は乳癌リスクの上
5 昇とは関連しないことが示された (HR 0.97 [95% CI, 0.62, 1.52])。10 年間の追跡後、EPT 使用群と
6 比較して ET 使用群の乳がんリスクが有意に低いことも観察された (ET 12% vs EPT 22%, $p = 0.04$)。
7 その関連は 45 歳未満で RRSO を受けた症例でより顕著であった。

8 さらに Michaelson-Cohen らは、RRSO 施行後に平均 7.26 年追跡された 306 例の *BRCA1/2* 病的バ
9 リエント保持者を対象とした症例対象研究を報告した⁸⁾。HRT 群 148 例と非 HRT 群 155 例を比較し
10 た結果、RRSO 施行時に 45 歳以下であった症例では、HRT は乳癌リスクを増加させないことが示さ
11 された (OR 0.8 [95%CI 0.3, 1.9])。一方で、45 歳以上で RRSO を施行し HRT を使用した症例では乳が
12 んリスクが有意に高かった (OR 3.43 [95%CI 1.2, 9.8])。乳がん発生率に HRT 製剤による有意差は認
13 められなかったが、HRT 使用者の大多数が EPT を受けていた。

14 メタアナリシスは一編のみ報告がある⁹⁾。計 1100 例を対象とした 3 つの研究^{2, 7, 10)}が解析に含まれ
15 た。その結果、RRSO 後に HRT を受けた *BRCA1/2* 病的バリエント保持者では乳癌発症リスクは有意に
16 高くはなかった (HR=0.98; 95% CI 0.63-1.512)。ET と EPT の比較ではわずかであるが有意ではない
17 もの、乳癌リスク減少の有益性が認められた (OR=0.53; 95% CI 0.25-1.15)。結論として、HRT 使
18 用は乳癌発症リスクに影響しないことが示唆され、HRT 製剤としては子宮を保持していない女性には
19 ET が最も安全で合理的な選択であるとしている。

20 以上の研究を総合すると、乳癌既往のない *BRCA* 病的バリエント保持者に対する、3~5 年の短期的
21 な HRT の使用は乳がんの増加とは関連しないことが示唆される¹¹⁻¹⁴⁾。

22 最後に 11 か国 (米国, カナダ, 英国, オーストラリア, ノルウェー, フィンランド, デンマーク,
23 ドイツ, フランス, ポルトガル, オランダ) の 2009 年-2016 年に発表されたガイドラインにおける
24 RRSO 後の HRT の取り扱いについて分析したレビューを紹介する¹³⁾。ポルトガル以外の全てのガイ
25 ドラインで、乳癌既往のない閉経前女性に対する短期の HRT 使用は安全と考えられていた。ポルトガ
26 ルのガイドラインでのみ、*BRCA1/2* 病的バリエント保持者に HRT を使用しないことを推奨している
27 が、一部の選択された症例では考慮してもよいとしている。同ガイドラインがその結論を導いた理由
28 は不明である。ほとんどのガイドラインで短期使用は自然閉経の平均年齢までとしている。

29 RRSO による早期外科的閉経後の *BRCA* 病的バリエント保持者に対する短期的 HRT 使用が乳癌発
30 症リスクを増加させないことを示唆する質の高い観察研究が数多く存在するが、RCT が無いことから、
31 今回のシステマティックレビューでは、エビデンスの強さは C(弱)とした。

32

33 (2) 全生存率 (益)

34 エビデンスの確実性:

35 該当論文なかった。

36

1 (3) 合併症 (害)

2 エビデンスの確実性:

3 該当論文はなかった。

5 (4) 費用対効果 (益・害)

6 エビデンスの確実性:

7 該当論文はなかった。

9 (5) 患者の意向

10 エビデンスの確実性:

11 該当論文はなかった。

13 (6) 患者の満足度

14 エビデンスの確実性: B (中)

本システマティックレビューにおいては、患者満足度を更年期症状の改善、性機能の改善、骨粗鬆症予防の 3 点において評価することとし、既存のシステマティックレビュー4 編を採用した¹⁵⁻¹⁸⁾。更年期症状については主にホットフラッシュが中心となり、改善が示されている^{15, 16)}。性機能については、不快感と疼痛、膣の乾燥などが HRT により改善されると報告されている^{16, 18)}。骨についても、HRT の内容や投与期間が不明で、HRT による骨量の変化値を客観的に評価することは困難だが、骨量減量の予防や骨折リスク減少の効果が認められている¹⁶⁻¹⁸⁾。すなわち、*BRCA* 病的バリエント保持者に対する HRT により、種々の更年期症状や性機能の改善、骨粗鬆症リスクの低減が期待される。

15 ただし、更年期症状や性機能の改善を図る尺度としては FACT-ES, MSL, MENQOL, MRS, SAQ,
16 FSFI, FSIDS 等のさまざまなツールが使用されていることや、RRSO を受けた年齢、閉経年齢、HRT
17 の投与期間や投与薬剤、投与経路などが報告によって異なっていること、またその特性上アウトカム
18 の評価がアンケートや聞き取り調査的なものにならざるを得ないことには注意が必要であることから、
19 エビデンスの強さは B(中)とした。

21 5) システマティックレビューのまとめ

22 (1) 益のまとめ

23 *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、HRT を行うことで得られる更年期症状や性機能の改善、骨粗
24 鬆症の予防といったベネフィット/QOL については、一貫して改善することが示されている。基本
25 的・理論的には、HRT によるこれらの QOL 改善は *BRCA* 病的バリエントの有無に関わらず得られる
26 と考えられ、必要時にはその実施を考慮すべきである。

28 (2) 害のまとめ

29 乳癌既往のない *BRCA* 病的バリエント保持者に対する、3~5 年の短期的な HRT の使用は乳がんの
30 増加とは関連しないことが示唆される。ただし次の 3 点に注意を要する。①RRSO 後の

1 *BRCA1/BRCA2* 病的バリエーション保持者における HRT 使用を評価した観察研究は多数存在するが、報
2 告されている使用期間には幅があること (平均 3.6~7.6 年) から、同集団に対する 5 年以上の長期的
3 な HRT の影響についてはさらなる調査を要する。②また一部の報告では EPT 使用に関連したリスク
4 増加が観察されたが、一方では ET と EPT のいずれも乳癌リスク増加に関連しないとする報告も多く
5 存在する。製剤の違いによる関連についてもさらなる検討が必要である。③上記既報の対象症例の大
6 多数は *BRCA1* 病的バリエーション保持者であり、*BRCA2* 病的バリエーション保持者における HRT に関する
7 データが比較的乏しいことにも留意すべきである。

8 将来的にはより大規模な RCT が行われることが望まれる。

9

10 6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

11 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
12 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。推
13 奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワークを記
14 入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、12 名が
15 参加した。

16

17 (1) この CQ の優先度

18 現在までに乳癌発症リスクについて、メタアナリシス 1 編とコホート研究 3 編、症例対象研究 3 編
19 で評価されている。RRSO 後の *BRCA* 病的バリエーション保持者における HRT の使用を検討した RCT は
20 ない。

21 RRSO による早期外科的閉経後の *BRCA* 病的バリエーション保持者に対する短期的 HRT 使用が乳癌発
22 症リスクを増加させないことを示唆する質の高い観察研究が数多く存在する。しかし、RCT が存在し
23 ないことは懸念材料である。

24 3 つの研究から 1100 例を対象としたメタアナリシスでは、RRSO 後に HRT を受けた *BRCA1/2* 病的
25 バリエーション保持者では乳癌発症リスクは増加していなかった (HR=0.98; 95% CI 0.63-1.512)。ET
26 と EPT の比較ではわずかであるが有意ではないものの、乳癌リスク減少の有益性が認められた
27 (OR=0.53; 95% CI 0.25-1.15)。結論として、HRT 使用は乳癌発症リスクに影響しないことが示唆さ
28 れる。

29 推奨決定会議では、「はい」が 12 票であった。

30 外科的閉経患者は高血圧、脂質異常症が早期に発症し、心血管系疾患の罹患率が増加する。また骨
31 粗鬆症の発症が有意に高い。したがって、外科的閉経患者に HRT を施行しない場合、寿命は短くなる
32 ことが証明されている。また、外科的閉経患者の更年期症状は強くさらに性機能に悪影響を及ぼし
33 QOL の面から不利益を被ることが多い。RRSO 施行患者は外科的閉経が多いため、乳癌未発症の
34 *BRCA* 病的バリエーション保持者に HRT を行うことの安全性を担保できるかどうかは重要な問題である。

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
			12/12 名		

1

2 **(2) 介入の望ましい効果**

3 望ましい効果として、HRT を行うことで更年期症状や性機能の改善、骨粗鬆症の予防といったベ
4 ネフィット/QOL への有効性である報告は一貫している。

5 推奨決定会議では、「大きい」が7票、「中」が5票であった。

6 基本的・理論的には、HRT によるこれらの QOL 改善は *BRCA* 病的バリエントの有無に関わらず
7 得られると考えられ、HRT が必要な時はその実施を考慮すべきである。

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
		5/12 名	7/12 名		

8

9 **(3) 介入の望ましくない効果**

10 報告されている HRT 使用期間には幅があること（平均 3.6~7.6 年）から、同集団に対する 5 年以上
11 の長期的な HRT の影響についてはさらなる調査を要する。プロゲステロン製剤の違いによる発癌リスク
12 についてもさらなる検討が必要である。*BRCA2* 病的バリエント保持者における HRT に関するデータ
13 が比較的乏しい。

14 推奨決定会議では、システマティックレビューから HBOC に関して特有の HRT リスクが上がるこ
15 との記載がないこと、3~5 年の短期的な範囲での乳癌リスク上昇はないというエビデンスはあるが、
16 より長期のものがなく、ランダム化比較試験の結果ではないため、バイアスがないかどうかの注
17 意が必要であること、エストロゲン単独投与が乳癌低減効果につながるという報告も出てきているた
18 め、最新のエビデンスを反映する必要があること、エビデンスでは RRM を行った群が含まれているか
19 について記載はなく乳癌発症者が含まれている可能性があること、という多様な意見が出て、介入の
20 望ましくない効果は「さまざま」が9票となった。「小さい」は2票、「分からない」は1票であった。

21 HRT の使用期間・投与量・製剤の選択や、BRAC2 病的バリエント保持者における HRT の安全性に
22 ついての情報はまだ十分ではないことに留意する必要がある。

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
		2/12 名		9/12 名	1/12 名

23

24 **(4) エビデンスの確実性**

25 今回のシステマティックレビューでは RCT による報告はなく、メタアナリシスも含め、後方視的解
26 析である。しかし、どの研究も、HRT は乳癌の発症リスクを増加させない、ということで一致してい
27 る。

28 今回のシステマティックレビューではアジア圏の報告がないため、人種差の影響については不明で
29 あることに注意を要する。癌種は違うが、子宮体癌術後の HRT は、再発を増加させないということで
30 コンセンサスが得られているが、黒人に限り解析すると、HRT の使用により再発リスクが約 7 倍に増
31 加することが報告されている。

1 アジア圏，特に日本人の乳癌未発症の *BRCA1/BRCA2* 病的バリエント保持者に HRT を行ったま
2 まったデータがないことが懸念材料である。

3 したがって，推奨決定会議では，「弱」が 11 票，「中」が 1 票であった。

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
	11/12 名	1/12 名		

4

5 (5) 患者の価値観

6 HRT の患者満足度を更年期症状の改善，性機能の改善，骨粗鬆症予防の 3 点において評価した。更
7 年期症状については主にホットフラッシュが中心となり，改善が示されている。性機能については，
8 不快感と疼痛，膣の乾燥などが HRT により改善されると報告されている。骨についても，HRT によ
9 る骨量減量の予防や骨折リスク減少の効果が認められている。すなわち，*BRCA* 病的バリエント保持
10 者に対する HRT により，種々の更年期症状や性機能の改善，骨粗鬆症リスクの低減が期待される。

11 しかし，更年期症状や性機能の改善を図る尺度としては FACT-ES, MSL, MENQOL, MRS, SAQ,
12 FSFI, FSDS 等のさまざまなツールが使用されていることや，RRSO を受けた年齢，閉経年齢，HRT
13 の投与期間や投与薬剤，投与経路などが報告によって異なっていること，またその特性上アウトカム
14 の評価がアンケートや聞き取り調査的なものにならざるを得ないことには注意が必要である。

15 したがって，推奨決定会議では，「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」が 12 票であった。

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき の可能性がある	重要な不確実性またはばらつきは おそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	12/12 名		

16

17 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

18 HRT によっても乳癌発症リスクは上昇しない，RRSO 後の HRT により更年期症状の改善，骨粗鬆
19 症予防，性機能低下が改善するという一貫したリサーチエビデンス結果から HRT 介入が優位である。

20 理想的な HRT の使用期間・投与量・製剤の選択（ET vs EPT）や，*BRCA2* 病的バリエント保持者
21 における HRT の安全性についての情報はまだ十分ではないことに留意する必要がある。繰り返しにな
22 るが人種差のエビデンスがない。

23 推奨決定会議では，乳癌未発症，更年期症状が辛いということであれば，選択肢として HRT は提
24 示して良い。しかし，エビデンスのベースとなる論文に RRM 群が含まれている，また乳癌既発症が含
25 まれていると判断が難しくなってくる。対象集団に様々な背景がある可能性があり，ET をするのか
26 EPT をするのかで判断が難しくなる，という意見が出た。そのような意見を反映してか，「おそらく介
27 入が優位」5 票，「介入が優位」1 票，「さまざま」6 票であった。

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			5/12 名	1/12 名	6/12 名	

1

2 (7) 費用対効果

3 採用研究なし。

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						12/12 名

4

5 (8) 容認性

6 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する HRT は長期でなければ容認性は高い。
7 費用負担について、内服薬や貼付剤、ジェルなどがある。プレマリンは 1 か月で 340 円前後、ジェルや
8 貼付剤は 1 ヶ月 1000 円弱である。

9 推奨決定会議では、更年期症状を抑える手段として漢方だけ提示されたが、HRT も選択肢だったのであれば試して見たかったという意見があった。投票では、「おそらく、はい」が 7 票、「はい」が 2
10 票、「分からない」が 3 票であった。

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		7/12 名	2/12 名		3/12 名

12

13 (9) 実行可能性

14 実行可能性については、通常の保険診療の範囲内で実施可能である。エビデンス総体からも 5 年未
15 満の短期の HRT の介入は実行可能である。

16 推奨決定会議では、投与期間がどこまでかという不確定要素があるという懸念があった。また、
17 婦人科と乳腺外科でガイドライン上でも意思統一を図ること、遺伝診療部門・遺伝カウンセラーの
18 関わり患者さんの意思決定をサポートすることが重要、アウトカムとして女性のヘルスケアの改善
19 が最も重要で、乳癌リスクはその副作用として考えても良いのではないかという意見があった。乳
20 癌未発症者でも、RRSO での卵巣欠落症状としての HRT は保険診療として行えることが確認された。
21 投票では「おそらく、はい」が 8 票、「はい」が 4 票であった。

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		8/12 名	4/12 名		

22

23 (10) 推奨のタイプ

24 以上より、乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエーション保持者に対し、ホルモン補充療法(HRT)は推奨され
25 るかについて討議し条件付きの推奨となった。乳癌サーベイランスが実施できる施設、女性ヘルスケア
26 に精通した専門医のもと、遺伝診療部・遺伝カウンセラーの連携のもと、実施する、というような
27 文言を入れるべきである。推奨文に、「患者さんとよく話し合いをして決定する」という文言を入れる
28 べきという意見があった。このような条件付きで 11/12 名 (91.7%) で採用が決定した。

1 推奨草案：乳癌未発症の *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、患者さんと施行するメリット・デメ
2 リットを話し合い、乳癌サーベイランスや遺伝診療部・遺伝カウンセラーの連携が実施できる施設か
3 つ女性ヘルスケアに精通した専門医のもと HRT を行うことを条件付きで推奨する。

4 推奨決定会議では、HRT 使用後にある一定数乳癌発症者が出てくるが、HRT という介入が発症に
5 影響したかを答えられるような文言が必要であるということ、HRT を行うことが乳癌リスク的に許容
6 される群を抽出することはできないだろうかという意見が出た。

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較対照のい れかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付 きの推奨	当該介入の強い推奨
		1/12 名	11/12 名	

7) 関連ガイドラインにおける記載

「ホルモン補充療法ガイドライン」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) 今後の課題

(1) 研究課題

今回のエビデンスは RCT による報告はなく、メタアナリシスも含め、後方視的解析であることに留
意が必要である。また今回のシステマティックレビューではアジア圏の報告がないため、人種差の影
響については不明であるためこの点についてさらなるエビデンスの集積が待たれる。また、理想的な
HRT の使用期間・投与量・製剤の選択（ET vs EPT）や、*BRCA2* 病的バリエント保持者における
HRT の安全性についての情報はまだ十分ではないことに留意する必要がある。

(2) モニタリング

特になし。

9) 外部評価結果の反映

パブリックコメント・外部評価後に記載予定

【主な検索キーワード】

BRCA, HRT, breast cancer, RRSO, 更年期症状, 骨粗鬆症, 性功能

【参考文献】

- 1) Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006; 7(10): 821-8. [PMID: 17012044]
- 2) Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. 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

- 1 Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(31): 7804-10. [PMID: 16219936]
- 2 3) Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast
3 cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 155(2): 365-73.
4 [PMID: 26780555]
- 5 4) Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen
6 Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015; 1(3):
7 296-305. [PMID: 26181174]
- 8 5) Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement
9 therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004; 363(9407): 453-5.
10 [PMID: 14962527]
- 11 6) Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J*
12 *Natl Cancer Inst*. 2008; 100(19): 1361-7. [PMID: 18812548]
- 13 7) Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast
14 Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2018; 4(8): 1059-1065. [PMID: 29710224]
- 15 8) Michaelson-Cohen R, Gabizon-Peretz S, Armon S, et al. Breast cancer risk and hormone replacement therapy among
16 BRCA carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Eur J Cancer*. 2021; 148: 95-102. [PMID: 33743487]
- 17 9) Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-
18 oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol*
19 *Hematol*. 2018; 132: 111-115. [PMID: 30447915]
- 20 10) Gabriel CA, Tigges-Cardwell J, Stopfer J, et al. Use of Total Abdominal Hysterectomy and Hormone Replacement
21 Therapy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Undergoing Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *Fam*
22 *Cancer*. 2009; 8: 23-28. [PMID: 18758995]
- 23 11) Manchanda R, Gaba F, Talaulikar V, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy and the Use of Hormone
24 Replacement Therapy Below the Age of Natural Menopause: Scientific Impact Paper No. 66 October 2021:
25 Scientific Impact Paper No. 66. *BJOG*. 2022; 129(1): e16-e34. [PMID: 34672090]
- 26 12) Huber D, Seitz S, Kast K, et al. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian,
27 endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021; 147(7): 2035-45. [PMID:
28 33885953]
- 29 13) Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, et al. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing
30 salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*. 2019; 22(4): 352-60. [PMID:
31 30905183]
- 32 14) Nitschke AS, do Valle HA, Dawson L, et al. Long-Term Non-Cancer Risks in People with BRCA Mutations
33 following Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy and the Role of Hormone Replacement Therapy: A
34 Review. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 711. [PMID: 36765666]
- 35 15) Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, et al. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA
36 Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(3): 313-5. [PMID:

- 1 26840041]
- 2 16) Siyam T, Ross S, Campbell S, et al. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-
- 3 reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. BMC Womens Health. 2017; 17(1): 22. [PMID: 28320467]
- 4 17) Silva Filho ALD, Carvalho GM, Sena LC, et al. Hormone therapy after risk-reducing surgery in patients with
- 5 BRCA1/BRCA2 mutation: evaluation of potential benefits and safety. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020; 66(8):
- 6 1134-8. [PMID: 32935810]
- 7 18) Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, et al. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-
- 8 oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. Gynecol
- 9 Oncol. 2019; 153(1): 192-200. [PMID: 30661763]

10

11 **【参考資料】**

12 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenze to deision フレームワーク（ホーム

13 ページに掲載予定）

14

1 卵巣癌 FQ1

2 リスク低減卵管卵巣摘出 (RRSO) 後の原発性腹膜癌のサーベイラン 3 スの方法は何か推奨されるか？

4 ◎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や必要性につい
7 て、現時点で推奨を示せるほどのデータはない。

8 ◎背景

10 *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
11 低下させる最も有効な予防法であるが、RRSO 施行後も、原発性腹膜癌発生リスクが 1-4.9%程度あ
12 るとされている¹⁻⁵。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
13 た。

14 ◎解説

16 RRSO 後の原発性腹膜癌のサーベイランスの方法について、文献検索を行ったが、サーベイランス
17 の方法に関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
18 した症例に関する複数の後方視的研究について検討した。

19 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

21 該当文献なし。

22 ② RRSO 後の原発性腹膜癌を発症した患者の特徴

24 *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
25 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^{5,7}、
26 RRSO 検体に STIC を認めた 78 例を集積したシステムティックレビューによる検討においては、3 例
27 (4.5%)で原発性腹膜癌を認めている⁸。

28 2022 年に発表された 17 件の文献、3121 人の RRSO 施行例を解析したメタアナリシスによると、
29 RRSO 後に腹膜癌が発生するリスクの HR は、RRSO 時に STIC を認めない場合と比較して、STIC を
30 認める場合は 33.9 (95%CI, 15.6~73.9) であった。また、STIC を認める場合、腹膜癌発症の 5 年お
31 よび 10 年リスクはそれぞれ 10.5% (95%CI, 6.2~17.2) および 27.5% (95%CI, 15.6~43.9) であ
32 ったのに対し、STIC を認めない場合では、それぞれのリスクは 0.3% (95%CI, 0.2~0.6) および
33 0.9% (95%CI, 0.6~1.4) であった⁹。なお、このメタアナリシスでは、*BRCA1* 遺伝子の病的バリア
34 ント、RRSO 施行時の年齢が高いことは STIC のリスクと関連しているものの、原発性腹膜癌の発症
35 リスクとの関連は明らかでなかった。

1

2 ③ RRSO 後の原発性腹膜癌を発症した時期

3 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
4 (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
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 53, 75, 92 ヶ月後であったという報
6 告¹⁰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
7 から原発性腹膜癌発生までは 43, 48, 72 ヶ月という報告があった⁸。3121 人の RRSO 施行例を解析し
8 たメタアナリシスによると、STIC を認める場合の RRSO から腹膜癌と診断されるまでの期間の中央
9 値は 48 ヶ月 (18-118 ヶ月) であった。原発性腹膜癌診断の契機は、症状の出現 (直腸圧迫感、腹部
10 圧迫感、腫瘍感、疼痛) や CA125 の上昇などが報告されている⁷。

11

12 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
13 ほどのエビデンスはない。しかし、RRSO 検体で STIC を認めた症例においては、原発性腹膜癌発症
14 の可能性に留意する必要があると、CA125 の測定を考慮しても良いと考える。その一方、STIC を認め
15 ない症例においては、原発性腹膜癌発症が 10 年で 0.9%と低い。STIC の有無による腹膜癌のリスクに
16 差が生じる可能性があることより、RRSO 検体に対しては、STIC を念頭においた十分な病理学的評価
17 が必要である。

18

19 【キーワード】

20 BRCA/RRSO/peritoneal cancer / surveillance/cost/ patient preference /STIC/CA125

21

22 【参考文献】

- 23 1. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or
24 BRCA2 mutation. N Engl J Med 346:1609-15, 2002
- 25 2. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing
26 salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 101:80-7, 2009
- 27 3. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a
28 BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 32:1547-53, 2014
- 29 4. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al: Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal
30 cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. Jama 296:185-92, 2006
- 31 5. Cortesi L, De Matteis E, Toss A, et al: Evaluation of Transvaginal Ultrasound plus CA-125 Measurement and
32 Prophylactic Salpingo-Oophorectomy in Women at Different Risk Levels of Ovarian Cancer: The Modena Study
33 Group Cohort Study. Oncology 93:377-386, 2017
- 34 6. Harmsen MG, Piek JM, Bulten J, et al: Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation
35 carriers. Cancer 124:952-959, 2018
- 36 7. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, et al: Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in
37 BRCA mutation carriers. Gynecol Oncol 143:231-235, 2016
- 38 8. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al: Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial
39 carcinoma (STIC): A comprehensive review. Gynecol Oncol 139:568-72, 2015
- 40 9. Steenbeek MP, Van Bommel MHD, Bulten J, et al: Risk of Peritoneal Carcinomatosis after Risk-Reducing Salpingo-

- 1 Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. J Clin Oncol 40:1879–189, 2022
- 2 10. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al: Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous
- 3 Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). J Ovarian Res
- 4 12:50, 2019
- 5
- 6

1 卵巣癌 FQ2

2 **BRCA 病的バリエントを有し妊孕性温存を希望する卵巣癌患者に、** 3 **卵巣温存の術式や化学療法の省略は推奨されるか？**

4 ◎ステートメント

6 **BRCA 病的バリエント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**
7 **略が推奨されるかどうかに関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 2020 年版では、妊孕性温存を希望する患者に、IA 期
11 かつ組織学的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 病的バリア
12 ントを有する卵巣癌患者に卵巣温存の術式や化学療法の省略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、妊孕性温存を目的とした卵巣温存の術式が適応される
20 病理組織学的な条件として、「IA 期 (腫瘍が一側の卵巣に局限) かつ組織学的異型度が低い (Grade 1/2)
21 非明細胞癌の場合は、妊孕性温存治療を推奨する。」「IC1 期 (腫瘍が一側の卵巣に局限し、手術操作
22 による被膜破綻) 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
23 存治療を提案する。」としている³⁾。卵巣温存の術式が適応されるためには、上記の病理組織学的条件
24 を満たすことに加えて、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
25 卵巣癌・妊孕性温存治療・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嚴重な経
26 過観察に同意している、などの臨床的条件も満たす必要がある。

27 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドラインでは、卵巣温存の術式について、「妊孕性温存における
28 基本的な術式として、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
29 とを推奨する。」「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
30 盤・傍大動脈リンパ節生検 (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
31 巣予備能低下およ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
32 略は許容される。また、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
33 とは許容される。一方、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
34 30%近く^{4)~7)}と報告されており、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。

また、卵巣温存の術式を施行した卵巣癌に対する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、術後化学療法を行うことを推奨している。

我が国の卵巣がんにおける *BRCA* 病的バリエント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* 病的バリエントを認め、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⁾。これらの症例の一部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と考えられる。一方、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% であったことから、これらの症例の中に卵巣温存の術式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* 病的バリエントを有する卵巣癌患者で、本 FQ に該当する症例は稀であると考えられる。実際、本 FQ を検討するにあたりシステマティックレビューを行ったが、*BRCA* 病的バリエントを有する卵巣癌患者に対する卵巣温存の術式や初回化学療法の省略に関する研究結果は報告されていない。したがって、*BRCA* 病的バリエントを有する卵巣癌患者に対し、卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドラインで示される妊孕性温存治療が適応可能であることを支持する根拠に乏しい。

BRCA 病的バリエントを有する卵巣癌患者に対し、妊孕性温存治療を検討するにあたり、以下の事項に留意が必要である。第一に、*BRCA* 病的バリエント保持者において卵巣予備能低下、不妊、早発卵巣不全との関連性を示唆する報告が複数出されている^{9)~12)}。第二に、温存した対側の卵巣に対する採卵は、対側卵巣に転移があった場合、腹腔内に播種させるリスクがある。また卵巣組織内に存在する微小残存がん病巣の懸念があることから、卵巣組織凍結については極めて慎重な姿勢と倫理的な議論が必要である。第三に、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遺伝学的検査は、遺伝性疾患の遺伝を回避する生殖オプションの 1 つであるが、対象が限定されていることを知っておく必要がある。日本産科婦人科学会の見解では、「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」にある場合を検査の対象としており、現段階で本邦において *BRCA* 病的バリエント保持者が対象に含まれるとは考えづらい¹³⁾。*BRCA* 病的バリエント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議論を行ったうえで、個別に適応について検討する必要がある。

【キーワード】

BRCA, ovarian cancer, fertility sparing surgery, pregnancy outcome, ovarian function

【参考文献】

- 1) Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. 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, et al. 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

- 1 4) Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer : analysis 276 pelvic and
2 paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. J Am Coll Surg 2003 ; 197 : 198-205.
- 3 5) Baiocchi G, Raspagliesi F, Grosso G, et al. Early ovarian cancer : Is there a role for systemic pelvic and para-aortic
4 lymphadenectomy? Int J Gynecol Cancer 2002 ; 8 : 103-108.
- 5 6) Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, et al. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol
6 2000 ; 79 : 305-308.
- 7 7) Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the
8 primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004 ; 94 : 161-166.
- 9 8) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in
10 ovarian cancer : CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA
11 (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer 2019 ; 29 : 1043-1049.
- 12 9) Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the
13 BRCA1/2 genes: an expert meeting. BMC Med 2021 ; 19 : 205.
- 14 10) Turan V, Lambertini M, Lee D-Y, et al. Association of Germline BRCA Pathogenic Variants With Diminished
15 Ovarian Reserve: A Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. J Clin Oncol 2021 ; 39 : 2016-24.
- 16 11) Zhang X, Niu J, Che T, et al. Fertility preservation in BRCA mutation carriers—efficacy and safety issues: a review.
17 Reprod Biol Endocrinol 2020 ; 18 : 11.
- 18 12) Oktay KH, Bedoschi G, Goldfarb SB, et al. Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with
19 germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency. Fertil Steril
20 2020 ; 113 : 1251-1260.
- 21 13) 日本産科婦人科学会誌. 「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査」に関する見解. 2024; 76: 66-67.
- 22

1 卵巣癌 FQ3

2 *BRCA* 病的バリエント保持者に対し、リスク低減卵管摘出術 (RRS) 3 は推奨されるか？

4 ◎ステートメント

5 卵巣癌発症リスクの低減を目的とした RRS は、現時点では推奨されない。
6

7 ◎背景

8 RRSO を行うことで、卵巣癌の発症リスクが低減する [HR:0.21(95% CI:0.12-0.39)]ことが知られて
9 いる¹⁾。RRSO を行う時期として、各国のガイドラインでは *BRCA1* に病的バリエントを有する女性に
10 対しては 35~40 歳で、*BRCA2* に病的バリエントを有する女性に対しては 40~45 歳での RRSO を推
11 奨している。一方で、その年代での RRSO は外科的閉経状態となるデメリットがある。短期的にはホ
12 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等が、長期的に
13 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増加が懸念されるため、若
14 年の *BRCA1* 又は *BRCA2* 病的バリエントを有する女性にとって選択しがたい現状がある。*BRCA* 関連
15 の高異型度漿液性癌は卵管上皮より発生する²⁾ことから、リスク低減手術の1つの選択肢としてリスク
16 低減卵管摘出術 (risk-reducing salpingectomy : RRS) を行い、その後リスク低減卵巣摘出術 (risk-
17 reducing oophorectomy :RRO) を行うことでリスク低減を図る方法 (risk-reducing early
18 salpingectomy with delayed oophorectomy : RRESDO) が検討され始めている。
19
20
21

22 ◎解説

23 ① RRESDO による卵巣癌発症リスクの低減効果

24 卵巣癌の年齢ごとの累積発症リスクは表 1 のように報告されている³⁾。また、*BRCA* 関連の卵巣癌
25 のうち高異型度漿液性癌は 65%を占めるとされ²⁾、仮にこの高異型度漿液性癌全てが卵管上皮を発生
26 起源とし、RRS を行うことで高異型度漿液性癌の発生を完全に防げるベストシナリオを想定した場合、
27 RRSO が推奨される年齢で RRS を施行し、5 年後に RRO を施行した場合と、RRSO 推奨年齢で
28 RRSO を施行した場合とでは 70 歳までの卵巣癌発症リスクは変わらないと報告されている。ただし、
29 RRS が高異型度漿液性癌を全く防げないとしたワーストシナリオを想定した場合、推奨年齢から 5 年
30 遅れての RRSO 実施となり、当然ながら卵巣癌発症リスクは高まる。ベストシナリオを持ってしても、
31 5 年間の卵巣摘出の猶予しか得られない計算になる²⁾。RRS 後に高異型度漿液性癌の進行両側卵巣癌を
32 発症した例も報告されており⁴⁾、RRS による卵巣癌発症リスクの低減効果は、現時点では不明とせざ
33 るを得ず、多施設の前方向的な非ランダム化試験⁵⁻⁸⁾の結果が待たれる。
34
35

1 表 1

遺伝子	年齢				
	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳
BRCA1	1 (0.68-1.8)	3.2 (2.3-5.1)	9.5 (7.3-13)	23 (18-28)	39 (34-44)
BRCA2	0.19 (0.09-0.47)	0.7 (0.37-1.5)	2.6 (1.5-4.5)	7.5 (5.1-11)	16 (12-20)

% (95% confidence interval)

2
3

4 ② 全生存期間 (OS)

5 HBOC に対する RRESDO が全生存期間に与える影響についての報告は無く、上記多施設の前方視
6 的な非ランダム化試験⁵⁻⁸⁾の結果が待たれる。

7

8 ③ 費用対効果

9 対象を HBOC に絞って費用対効果を報告した論文は 1 編であった⁹⁾。Markov Monte Carlo シミュ
10 レーションモデルを用いて、RRSO を行った場合、RRS を行った場合、そして RRESDO を行った場
11 合の 3 群の比較検討が行われた。それぞれの集団における、将来的な乳癌・卵巣癌の発症リスク、早
12 発閉経による心血管イベントによる死亡が検討された。最も費用が少なく、生命予後を期待できるの
13 は RRSO であった。QOL が考慮されると、質調整生存率年の費用効率は RRESDO が RRS を上回っ
14 ており、RRESDO は RRSO を希望しない女性に対する選択肢になりうると考えられた。

15

16 ④ 当事者の意向

17 卵巣癌発症の高リスクである女性 683 名を対象としたアンケート調査研究が行われた¹⁰⁾。このうち
18 346 名が既に RRSO を受けていた。未閉経であった 262 名のうち 181 名 (69.1%) が、RRESDO を許
19 容できると回答した。RRSO 後の性機能障害を懸念する未閉経女性において、より RRESDO を許容で
20 きると回答した者が多かった (オッズ比 2.9, 95%信頼区間 1.2-7.7, p=0.025)。閉経前に RRSO を行い、
21 性機能障害を経験した女性で RRESDO を許容するとの回答が多かった (オッズ比 5.3, 95%信頼区間
22 1.2-27.5, p<0.031)。

23

24 ⑤ 当事者の満足度

25 現在進行中の、多施設による 4 つの前方視的な非ランダム化試験のうち、2 つの試験において患者満
26 足度調査が行われている。43 例を対象に行った調査では、19 例 (44%) が RRESDO を、12 例 (28%)
27 が RRSO を、12 例 (28%) がサーベイランスを選択した。RRESDO 群、RRSO 群において、その治
28 療選択に満足しており、癌に対する不安が有意に改善していた¹¹⁾。577 例を対象とした調査研究では、

1 術後 12 ヶ月で 54%の症例において癌に対する不安が改善したと報告しているが, RRESDO を選択し
2 た 413 例 (71.6%) と RRSO を選択した 164 例 (28.4%) が合わせて評価されている¹¹⁾。

3

4 【キーワード】

5 BRCA, genetic counselling, PSDO, RRS, RRESDO, pathogenesis, cost, patient preference

6

7 【参考文献】

- 8 1) Rebbek TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing
9 salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2009;101(2):80-7.
10 [PMID:19141781]
- 11 2) Harmsen MG, IntHout J, Arts-de Jong M, et al. Salpingectomy with delayed oophorectomy in BRCA1/2 mutation
12 carriers: estimating ovarian cancer risk. Obstet Gynecol. 2016;127(6):1054-63. [PMID:27159752]
- 13 3) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol. 2017;25(11):1329-33.
14 [PMID:17416853]
- 15 4) Lugo Santiago N, Smith E, Cox M, et al. Ovarian cancer after prophylactic salpingectomy in a patient with germline
16 BRCA1 mutation. Obstet Gynecol. 2020;135(6):1270-74. [PMID:32459417]
- 17 5) ClinicalTrials.gov. Surgery in preventing ovarian cancer in patients with genetic mutations.
18 <http://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760849?term=NCT02760849&draw=2&rank=1>
- 19 6) ClinicalTrials.gov. Early salpingectomy (tubectomy) with delayed oophorectomy in BRCA1/2 gene mutation carriers.
20 <http://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02321228?term=NCT02321228&draw=2&rank=1>
- 21 7) ClinicalTrials.gov. Prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy.
22 <http://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907789?term=NCT01907789&draw=2&rank=1>
- 23 8) Gaba F, Robbani S, Singh N, et al. Preventing ovarian cancer through early excision of tubes and late ovarian
24 removal (PROTECTOR): protocol for a prospective non-randomised multi-center trial. Int J Gynecol Cancer.
25 2021;31(2):286-91. [PMID:32907814]
- 26 9) Know JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for
27 BRCA mutation carriers. Obstet Gynecol. 2013;121(1):14-24. [PMID:23232752]
- 28 10) Gaba F, Blyuss O, Chandrasekaran D, et al. Attitudes towards risk-reducing early salpingectomy with delayed
29 oophorectomy for ovarian cancer prevention: a cohort study. BJOG. 2021;128(4):714-26. [PMID:32803845]
- 30 11) Nebgen DR, Hurteau J, Holman LL, et al. Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk
31 reduction: A pilot study in women with BRCA1/2 mutations. Gynecol Oncol. 2018;150(1):79-84.
32 [PMID:29735278]
- 33 12) van Bommel MHD, Steenbeek MP, IntHout J, et al. Cancer worry among BRCA1/2 pathogenic variant carriers
34 choosing surgery to prevent tubal/ovarian cancer: course over time and associated factors. Support Care Cancer.
35 2022;30(4):3409-18. [PMID:34997316]

36

1 卵巣癌 FQ4

2 RRSO 時に病理学的所見が認められた場合に追加治療は推奨される 3 か？

4 ◎ステートメント

6 RRSO 時に STIC, p53 signature と診断された場合の追加治療の有効性に関するエビデンスはないのが
7 現状である。

8 ◎背景

10 RRSO を実施された症例のうち、摘出検体に対する詳細な病理学的検討の結果、STIC や p53
11 signature と診断される症例が存在する。また、少数ながら STIC と同時に腹水細胞診陽性となるもの
12 も存在する。RRSO 時に肉眼的に明らかな卵巣癌・卵管癌・腹膜癌であった場合には、通常の卵巣
13 癌・卵管癌・腹膜癌として staging laparotomy や化学療法を実施することになるが、RRSO 時に STIC,
14 p53 signature 陽性、腹水細胞診陽性と診断された症例に対するその後の治療・フォローアップ方法は
15 確立していない。本 FQ の臨床的な重要性を考慮し、当初 FQ ではなく CQ として取り扱う方向でシ
16 ステムティックレビューを行い、既存のエビデンスを集積してみたが、推奨するに十分なエビデンス
17 が揃わなかった。最終的に、パネル会議での voting により、今回のガイドラインでは FQ として取り
18 扱うこととした。

19 ◎解説

21 RRSO 時に病理学的所見が認められた場合に考慮される追加治療として、staging laparotomy と化学
22 療法が挙げられる。本 FQ に対する文献検索の結果、PubMed163 編、Cochrane2 編、医中誌 37 編が
23 抽出され、これにハンドサーチ 4 編を加えた計 203 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員
24 が独立して計 2 回の文献スクリーニングを行い、抽出された症例集積研究 17 編^{1)~17)}がレビューの対
25 象となった。

26 ① 病理学的所見およびその頻度

28 RRSO を実施された 4479 例（生殖細胞系列 *BRCA1/2* 病的バリエーション陰性：156 例、遺伝学的検査
29 未実施 93 例、不明：61 例を含む）のうち、STIC は 102 例（2.3%：102/4479）に認められた。また
30 STIL は 7 例（2.6%：7/270）、p53 signature は 69 例（16.5%：69/417）あった。腹水細胞診に関する
31 記載は欠損が多く、STIC で腹水細胞診陽性であったのは 83 例中 5 例（6.0%：5/83）であった。

32 ② RRSO 後の腹膜癌発症例

34 RRSO を実施された 4479 例のうち、RRSO 後に腹膜癌を発症したのが 15 例（0.33%：15/4479）、
35 そのうち 8 例は RRSO で STIC を認めた症例（表 1）で、残り 7 例は RRSO で病理学的所見を認めな

1 かった症例(表 2)であった。

2 RRSO 後に STIC と診断された 102 例のうち、その後の腹膜癌発症の有無について記載があるのは
3 100 例であった。100 例中 8 例 (8% : 8/100) で、後に腹膜癌発症が確認された(表 3)。この 8 例が
4 RRSO を施行された年齢の中央値は 49.5 歳 (41-60) で、*BRCA1* が 7 例、*BRCA2* が 1 例であった。8
5 例全例に化学療法は施行されていない。RRSO から腹膜癌発症までの期間の中央値は 53 カ月 (32-
6 118)、転帰について記載があった 6 例全例が生存しており、全生存期間の中央値は 100.5 カ月 (60-
7 135.7) であった。

8 RRSO 時に病理学的所見を認めなかったが、その後に腹膜癌を発症したのは 7 例 (0.51% : 7/1377)
9 であり、RRSO が施行された年齢の中央値は 49 歳 (41-60)、*BRCA1* が 5 例、*BRCA2* が 1 例、
10 *BRCA1* と *BRCA2* の trans-heterozygotes が 1 例であった。7 例中 2 例は SEE-FIM プロトコルに従っ
11 た検索がなされていない。RRSO から腹膜癌発症までの期間の中央値は 65 カ月 (15-126) で、全
12 生存期間の中央値は 83 カ月 (43-150) であり、1 例が 92 カ月で死亡している。

13

14 ③ STIC に対する staging laparotomy

15 今回行われたシステマティックレビューでは、STIC と診断された 102 例中、staging laparotomy 実
16 施の有無について記載されていたのは 68 例で、21 例 (30.9% : 21/68) に実施されていた。ただし、
17 ここでの staging laparotomy はリンパ節郭清を行っていない腹膜生検のみの症例も含まれており、
18 STIC におけるリンパ節転移の割合、つまり upstage される症例の割合については言及できない。

19 STIC から腹膜癌を発症した 8 例のうち 4 例に、リンパ節郭清を含む staging laparotomy が施行され
20 ていたが、残りの 4 例では staging laparotomy が施行されたか否かの記載が無い。従って、STIC と診
21 断された際の腹膜病変やリンパ節転移の有無が不明である。

22 ESGO-ESMO-ESP ガイドライン¹⁸⁾では、「STIC と診断された後に追加のリンパ節郭清を行うこと
23 を推奨せず、peritoneal staging を推奨する」と記載されている。しかし、STIC 症例におけるリンパ節
24 転移の頻度も不明である上に、peritoneal staging という用語も本邦においては明確に定義づけられた
25 ものではなく、生検の範囲についてもコンセンサスがあるとは言えない。記載内容の根拠となるエビ
26 デンスが乏しく、エキスパートの意見という範疇にとどまっていることに注意が必要である。

27

28 ④ STIC に対する化学療法

29 STIC102 例のうち、化学療法を実施したのは 8 例 (7.8% : 8/102) であった。この 8 例では、
30 RRSO 施行時の腹水細胞診陽性が 1 例、陰性が 6 例、不明が 1 例であった。また、これら 8 例に対し、
31 staging laparotomy が行われた症例が 2 例、リンパ節郭清を伴わない再手術が 1 例あった。化学療法を
32 追加した 8 例において、観察期間中央値 58 カ月 (7-105) において腹膜癌を発症した症例は無かった。
33 これに対し、RRSO 後に腹膜癌を発症した 15 例 (0.33% : 15/4479) はいずれも術後に化学療法を施
34 行されていない。化学療法が腹膜癌の発症を減らす可能性は残るものの、その効果を評価するに十分
35 なエビデンスが不足しており、今回のシステマティックレビューからは、化学療法の推奨に関するエ
36 ビデンスは導けない。実臨床においては、化学療法の副作用という害のアウトカムははっきりしてい
37 るものの、治療効果である益のアウトカムがはっきりしていないため、患者の価値観によって方針に

1 ばらつきが出るのが考えられる。これに関して ESGO-ESMO-ESP ガイドライン¹⁸⁾では「術後の化
2 学療法を推奨しない」と記載されているが、この記載に関しても根拠となるエビデンスに乏しいエキ
3 スパートの意見であることに注意が必要である。

4

5 表 1：RRSO 後に腹膜癌を発症した STIC の 8 例

RRSO 時年齢	BRCA status	RRSO 前 CA125	SEE-FIM	RRSO 時の 腹水細胞診	staging laparotomy	化学療法	RRSO～再発(M)	転帰 ※	OS (M)
49	1	25	yes	陰性	記載なし	なし	43	NED	75
46	1	不明	yes	陰性	記載なし	なし	48	生存	60
41	1	31	yes	陰性	記載なし	なし	75	不明	不明
58	2	9	yes	陰性	記載なし	なし	53	不明	不明
46	1	正常	不明	不明	なし	なし	118	生存	135.7
53	1	生存	不明	不明	なし	なし	80	生存	118.1
50	1	42	yes	陰性	なし	なし	42	NED	97
60	1	32	yes	陰性	なし	なし	32	NED	104

6 ※転帰：論文中の記載を転記

7

8 表 2：RRSO 時に病理学的所見を認めなかったが、その後に腹膜癌発症した 7 例

RRSO 時年齢	BRCA status	RRSO 前 CA125	SEE-FIM	RRSO～再発(M)	転帰 ※	OS(M)
39	1	10	yes	92	不明	不明
不明	1	不明	yes	24	不明	不明
51	2	不明	不明	15	NED	46
57	1	不明	不明	77	NED	83
39	1	不明	yes	65	DOD	92
47	1 and 2	不明	yes	126	AWD	150
62	1	不明	yes	19	AWD	43

9 ※転帰：論文中の記載を転記

10

11

12

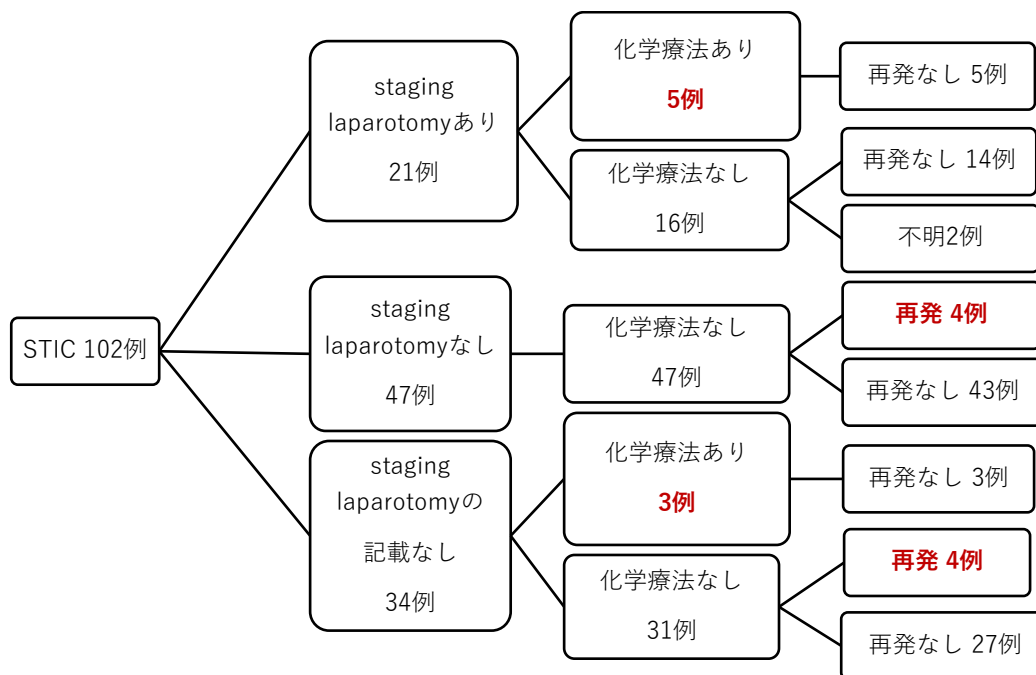
13

14

15

16

1 表 3



2
3

4 【キーワード】

5 Adjuvant chemotherapy, Adjuvant therapy, HBOC, peritoneal staging, p53 signature, RRSO, SEE-FIM
6 protocol, staging laparotomy, STIC

7

8 【参考文献】

9 1. Nomura, H., et al., Clinical and pathological outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for Japanese women
10 with hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*, 2021. **26**(12): p. 2331-2337.

11 2. Marchetti, C., et al., Risk reducing surgery with peritoneal staging in BRCA1-2 mutation carriers. A prospective
12 study. *Eur J Surg Oncol*, 2022. **48**(12): p. 2539-2544.

13 3. Rudaitis, V., et al., The incidence of occult ovarian neoplasia and cancer in BRCA1/2 mutation carriers after the
14 bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy (PBSO): A single-center prospective study. *Eur J Obstet Gynecol
15 Reprod Biol*, 2020. **247**: p. 26-31.

16 4. Saccardi, C., et al., Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1-2 variants and clinical outcomes of
17 follow-up in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC). *Gynecol Oncol*, 2021. **163**(2): p.
18 364-370.

19 5. Stanciu, P.I., et al., Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial
20 Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). *J Ovarian Res*, 2019. **12**(1): p. 50.

21 6. Blok, F., et al., Retrospective study of a 16 year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO:
22 Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol*, 2019. **153**(2): p. 326-334.

23 7. Minig, L., et al., Pathology findings and clinical outcomes after risk reduction salpingo-oophorectomy in BRCA
24 mutation carriers: a multicenter Spanish study. *Clin Transl Oncol*, 2018. **20**(10): p. 1337-1344.

25 8. Poon, C., et al., Incidence and Characteristics of Unsuspected Neoplasia Discovered in High-Risk Women
26 Undergoing Risk Reductive Bilateral Salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(8): p. 1415-20.

- 1 9. Conner, J.R., et al., Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-
2 oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol*, 2014. **132**(2): p. 280-6.
- 3 10. Reitsma, W., et al., Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-
4 oophorectomy specimens. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(1): p. 132-41.
- 5 11. Loizzi, V., et al., A prospective multicentric study of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation
6 patients. *Acta Biomed*, 2022. **93**(4): p. e2022051.
- 7 12. Ricciardi, E., et al., Risk-reducing Salpingo-Oophorectomy in Women at Higher Risk of Ovarian and Breast Cancer:
8 A Single Institution Prospective Series. *Anticancer Res*, 2017. **37**(9): p. 5241-5248.
- 9 13. Carcangiu, M.L., et al., Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation
10 carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*,
11 2006. **30**(10): p. 1222-30.
- 12 14. Wethington, S.L., et al., Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol*
13 *Cancer*, 2013. **23**(9): p. 1603-11.
- 14 15. Zakhour, M., et al., Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation
15 carriers. *Gynecol Oncol*, 2016. **143**(2): p. 231-235.
- 16 16. Powell, C.B., et al., Long term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia
17 identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*, 2013. **129**(2): p. 364-71.
- 18 17. Gornjec, A., et al., The prevalence of occult ovarian cancer in the series of 155 consequently operated high risk
19 asymptomatic patients - Slovenian population based study. *Radiol Oncol*, 2020. **54**(2): p. 180-186.
- 20 18. J.A., Ledermann, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology
21 and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol*, 2023, **35**(3): p. 248-266.
- 22

1
2

II-4. 前立腺癌領域

1 前立腺癌 BQ1

2 どのような前立腺癌患者に *BRCA* 遺伝学的検査を行うか？

3 ◎ステートメント

4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35

すべての前立腺癌患者に *BRCA* 遺伝子もしくはそれを含めた DNA 修復遺伝子群の遺伝学的検査を提案する※。

◎背景

近年、前立腺癌診療において *BRCA* 遺伝子を含めた DNA 修復関連遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを同定する機会が増えつつある。そのため乳癌や卵巣癌からだけでなく、前立腺癌からも DNA 修復関連遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーション保持者を同定し、患者本人および血縁者の健康管理に役立てると同時に、DNA 修復関連遺伝子変異の遺伝型と表現型の関連を明らかにしていくことが求められつつある。

◎解説

① 前立腺癌における DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションの関与

欧米での先行研究から、15%ほどの転移性前立腺癌と、5~7%またはそれ以下の早期前立腺癌に、*BRCA1* や *BRCA2* を含めた DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが関与していることが報告されている⁽¹⁻⁶⁾。我が国においても、前立腺癌全体における生殖細胞系列での *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* の病的バリエーションがそれぞれ 0.2%, 1.1%, 0.5%、去勢抵抗性前立腺癌においても生殖細胞系列もしくは体細胞系列での *BRCA1*, *BRCA2* の病的バリエーションがそれぞれ 0.7%, 12.6%検出されており、欧米とほぼ同様の傾向にある^(7,8)。

② 前立腺癌における *BRCA* 遺伝学的検査の意義

DNA 修復遺伝子の中でも特に *BRCA2* の生殖細胞系列病的バリエーションは前立腺癌の悪性度や予後と強い相関を示す^(1, 6, 9, 10)。最近、本邦ではホルモン療法へ抵抗性を獲得した転移性前立腺癌（転移性去勢抵抗性前立腺癌）において生殖細胞系列または体細胞系列の *BRCA* 病的バリエーションの有無を調べる検査が、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤投与前のコンパニオン診断として保険収載され標準的に行われるようになった。しかしながら、それ以外の前立腺癌における *BRCA* 遺伝子を含めた DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションの関与については十分に調べられておらず、この中にも相当数の病的バリエーション保持者が潜在している可能性がある。欧米での先行研究から、前立腺癌の家族歴、グリソンスコア 4+4 または 4+5 以上、導管癌または導管内浸潤癌、T3a 以上の局所進行癌、所属リンパ節または遠隔転移症例、60 歳または 64 歳未満での発症例、去勢抵抗性獲得までの期間が短い症例、初診時の PSA が 20ng/ml 以上の症例、前立腺癌で死亡した

1 近親者が複数いる場合、転移性前立腺癌と診断された第一度近親者が一人もしくは第二度近親者が
2 複数いる場合、HBOC で罹患する臓器に腫瘍を発症した血縁者が二人以上いる場合、などが
3 DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントが存在するリスク因子として挙げられているが、
4 今後、本邦においても転移性去勢抵抗性前立腺癌以外の前立腺癌に対する DNA 修復遺伝子の遺伝
5 学的検査について、本邦におけるリスク分類や適応基準を確立する必要がある^(3, 9-17)。BRCA 遺伝子
6 変異は前立腺の腫瘍化機構において最も重要なドライバー遺伝子変異の一つであり、普段から
7 BRCA 遺伝子を含めた DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントの存在の可能性を念頭にお
8 きながら前立腺癌の診療にあたり、前立腺癌から病的バリエント保持者を同定し、家系全体のフォ
9 ローアップへとつなげていくことが重要である。

11 ③ 患者のQOL

12 前立腺癌全体に対し BRCA 遺伝子を含めた DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列病的バリエント保持
13 者を同定し、発端者および未発症者を含む血縁者に対する標的臓器のリスク管理を腫瘍発生前から
14 開始することにより、患者本人と血縁者の QOL が大きく向上する可能性がある。

15 ④ 費用および医療経済的効果

16 現在、前立腺癌に対する BRCA 遺伝学的検査は、転移性去勢抵抗性前立腺癌へ PARP 阻害剤を投
17 与する際のコンパニオン診断としてのみ保険収載されており、それ以外の前立腺癌に対しては自費
18 検査となる。前立腺癌から DNA 修復遺伝子の生殖細胞系列バリエントを有する家系を同定するこ
19 とによってもたらされる医療経済的効果については現時点では報告がない。

21 ※一般人口における前立腺癌の発症頻度が高く検査数が膨大となることが想定されるため、検査の陽
22 性率を上げるリスク分類の確立が急務となっているが、現時点では欧米での先行研究を参考にしな
23 がら、遺伝学的検査の意義、リスク因子毎の検査陽性率、陽性であった際の本人や血縁者が受けう
24 る恩恵等について十分な説明を行い、患者が自律的な意思決定を行うことのできる遺伝カウンセリ
25 ングの場を整備し、検査を希望する患者数の増加に備える必要がある。今後本邦における遺伝性前
26 立腺がんのエビデンスの蓄積が望まれる。

28 【キーワード】

29 前立腺癌、BRCA2、BRCA1、DNA 修復遺伝子群、生殖細胞系列病的バリエント、遺伝カウンセリング
30
31

32 【参考文献】

- 34 1. J. Russo, V. N. Giri, Germline testing and genetic counselling in prostate cancer. Nat Rev Urol 19, 331-343 (2022).
- 35 2. N. C. I. G. o. P. C. (PDQ®), Health Professional Version. 2022. NIH <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq>.
- 36 3. V. N. Giri et al., Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus
37 Conference 2019. J Clin Oncol 38, 2798-2811 (2020).

- 1 4. V. N. Giri et al., Inherited Mutations in Men Undergoing Multigene Panel Testing for Prostate Cancer: Emerging
2 Implications for Personalized Prostate Cancer Genetic Evaluation. *JCO Precis Oncol* 1, (2017).
- 3 5. P. Nicolosi et al., Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing
4 Guidelines. *JAMA Oncol* 5, 523-528 (2019).
- 5 6. C. C. Pritchard et al., Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*
6 375, 443-453 (2016).
- 7 7. T. Matsumoto, M. Shiota, L. Blas, M. Eto, Role of Olaparib in the Management of Metastatic Castration-Resistant
8 Prostate Cancer: A Japanese Clinician's Perspective. *Cancer Manag Res* 14, 2389-2397 (2022).
- 9 8. Y. Momozawa et al., Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366
10 Controls. *J Natl Cancer Inst* 112, 369-376 (2020).
- 11 9. M. Cui et al., BRCA2 mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from
12 8,988 patients with prostate cancer. *Oncotarget* 8, 40222-40232 (2017).
- 13 10. C. Maier et al., Subgroups of familial and aggressive prostate cancer with considerable frequencies of BRCA2
14 mutations. *Prostate* 74, 1444-1451 (2014).
- 15 11. Y. Wei et al., Prognostic Value of Germline DNA Repair Gene Mutations in De Novo Metastatic and Castration-
16 Sensitive Prostate Cancer. *Oncologist* 25, e1042-e1050 (2020).
- 17 12. Z. Kote-Jarai et al., BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications
18 for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 105, 1230-1234 (2011).
- 19 13. D. J. Gallagher et al., Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer*
20 *Res* 16, 2115-2121 (2010).
- 21 14. V. N. Giri et al., Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing,
22 precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 79, 333-339 (2019).
- 23 15. P. Isaacsson Velho et al., Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline
24 DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate* 78, 401-407 (2018).
- 25 16. Y. Wu et al., Rare Germline Pathogenic Mutations of DNA Repair Genes Are Most Strongly Associated with Grade
26 Group 5 Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 3, 224-230 (2020).
- 27 17. N. C. C. N. (NCCN®), Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer, Version 1.2023 - September 16,
28 2022.
- 29

1 前立腺癌 CQ1

2 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、
3 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

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、40 歳からの 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。

推奨のタイプ：条件付き推奨／エビデンスの確実性：弱／合意率：91%（11/12 名）

5 << 推奨の解説 >>

BRCA2 病的バリエーション保持者から発生する前立腺癌は若年から発生し悪性度が高いことが知られており、*BRCA* 病的バリエーション保持者における前立腺サーベイランス法の確立が急務となっている^(1, 2)。前向き研究（IMPACT study）の中間報告にて、40 歳での PSA のサーベイランス開始と PSA が 3.0ng/ml を超えた時点での前立腺針生検の組み合わせにより早期前立腺癌の検出率が上昇することが明らかとなったが、生命予後の観点からの報告はまだなされていない⁽³⁾。そのため *BRCA2* 病的バリエーション保持者においては、40 歳から PSA 測定を開始しその値の推移を注意深く見守りながら、侵襲を伴う前立腺針生検や局所療法については個別に話し合うことが推奨される。

6 1) 本 CQ の背景

7 *BRCA* 病的バリエーション保持者からは一般集団に比して前立腺癌が検出される頻度が高いことに加え
8 て、*BRCA* 病的バリエーション保持者に発生する前立腺癌は若年で発生し悪性度が高いことが知られてお
9 り、*BRCA* 病的バリエーション保持者に対する前立腺サーベイランス法の確立が急務となっている^(1, 2)。

12 2) アウトカムの設定

13 *BRCA* 病的バリエーション保持者と非保持者での「前立腺癌検出率」「前立腺癌死亡率」「費用対効果」
14 「有害事象」を評価した。

16 3) 採択された論文

17 「前立腺癌検出率」「前立腺癌特異的生存率」「費用対効果」「有害事象」について、定性的なシステ
18 マティックレビューを行った。

4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

(1) 前立腺癌検出率

BRCA1 病的バリエント保持者 376 名と、*BRCA2* 病的バリエント保持者 447 名を、5.3~5.9 年フォローし、*BRCA* 病的バリエント保持者から前立腺癌が検出されるリスクを算出した観察研究から、45-54 歳の *BRCA1* または *BRCA2* 病的バリエント保持者における前立腺癌の標準罹患比がそれぞれ 9.56(95%CI: 2.39-38.2) または 14.7(95%CI: 5.43-39.8) と、*BRCA* 病的バリエント保持者では若い年齢層において既に前立腺癌の罹患リスクが高い傾向にあり、この罹患リスクが *BRCA2* 病的バリエント保持者において加齢とともにさらに高まる傾向にあることが示された⁽¹⁾。また、2005 年から開始された前向き研究 (IMPACT study; Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer: Targeted screening in men at higher genetic risk and controls study) では、40-69 歳の男性が、*BRCA1* と *BRCA2* の病的バリエントのそれぞれの有無により 4 群に分けられ、年に一度の PSA 測定を行い、PSA が 3.0ng/ml を超えた場合に前立腺針生検が行われているが、2019 年の中間報告にてこのサーベイランス法により早期前立腺癌の検出率が上昇することが報告された⁽³⁾。以上から、前立腺癌検出率は特に *BRCA2* 病的バリエント保持者において高いと考えられる。

(2) 前立腺癌特異的生存率

BRCA2 病的バリエント保持者に発生する前立腺癌は悪性度が高いことが知られるが、前立腺癌特異的生存率を *BRCA2* 病的バリエント保持者と非保持者とで比較するためには、1%程度の *BRCA2* 生殖細胞系列病的バリエントを伴う前立腺癌患者と、残りの 99%程度の *BRCA2* 生殖細胞系列病的バリエントを伴わない前立腺癌患者を比較するコホートが必要となり、このことは前立腺癌の経過が他癌腫と比べて長いことと相まって、前立腺癌特異的生存率を評価する上での障壁となっている。*BRCA2* 生殖細胞系列病的バリエントを伴う前立腺癌患者の 12 年生存率が 61.8%に対して、*BRCA2* 生殖細胞系列病的バリエントを伴わない前立腺癌患者のそれが 94.3%であったとする報告でも、研究に組み入れられた *BRCA2* 生殖細胞系列病的バリエントを伴う前立腺癌患者が 26 名程度と少なく、踏み込んだ議論は少なくとも IMPACT study の最終報告の後になることが想定される⁽⁴⁾。

(3) 費用対効果

BRCA 病的バリエント保持者と非保持者で、前立腺サーベイランスやそれに続く治療介入にかかる医療コストについて比較した研究はなかった。

(4) 有害事象

BRCA 病的バリエント保持者と非保持者で、前立腺サーベイランスに関連する有害事象について比較した研究はなかった。

5) システマティックレビューのまとめ

IMPACT study にて、40 歳以上の男性に PSA 測定を行い PSA が 3.0ng/ml を超えた場合に前立腺針

1 生検を行うサーベイランス法が早期前立腺癌の検出率上昇に繋がることが示されたが、前立腺針生検
 2 の合併症および手術と放射線療法などの局所治療がもたらしうる排尿障害や勃起不全などの後遺症が
 3 壮年期から中年期の男性に与える身体的、精神的苦痛を考慮すると、前立腺針生検へと進む PSA の
 4 カットオフ値の設定については 2030 年まで行われる IMPACT study の最終報告を待つ必要がある⁽³⁾。
 5 現時点では、BRCA 病的バリエーション保持者に発生する前立腺癌の悪性度が高いことを念頭におきつつ、
 6 40 歳から外来で簡便に測定可能な PSA 値の推移を注意深く見守りながら前立腺針生検を行うタイミン
 7 グを当事者と良く話し合うことが推奨される。

8

9 **6) 推奨決定会議における協議と投票の結果**

10 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 12 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、婦人科領域医師 2 名、遺伝
 11 領域医師 2 名、遺伝看護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。

12 推奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワーク
 13 を記入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、12
 14 名が参加した。

15

16 **(1)この CQ の優先度**

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		1	11		

17 BRCA 病的バリエーションと前立腺癌の関連を考慮し、本 CQ の優先度が高いと考えている委員がほと
 18 んどであった。

19

20 **(2)介入の望ましい効果**

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
		9	3		

21 前立腺癌があった場合、その進行を PSA 測定により検知できるとの意見が多く挙げられた。

22

23 **(3)介入の望ましくない効果**

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	1	6	4		1

24 PSA 測定自体には不利益が少ないとの意見が多かった。

25

26 **(4)エビデンスの確実性**

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
2	9	1		

27 PSA 測定の後に侵襲的な検査や治療を行うかが明確でないため、エビデンスの確実性は弱となった。

28

1 (5)患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	3	6	3

2 PSA 測定の後には侵襲的な検査や治療を行うかについては、患者の価値観の多様性が存在することが
3 想定されるとの意見が多かった。

5 (6)望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			11			

6 PSA 測定の後には侵襲的な検査や治療を行うかが明確でないものの、PSA 測定自体は望ましいとの意
7 見が過半数を占めた。

9 (7)費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいづれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
						12

10 採用研究が存在しなかった。

12 (8)容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		9	3		

13 PSA は外来採血にて簡便に測定できる項目であるため、容認性があるとの意見が過半数を占めた。

15 (9)実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		9	3		

16 PSA は外来採血にて簡便に測定できる項目であるため、実行可能性があるとの意見が過半数を占め
17 た。

19 (10)推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			11	1

20 PSA 測定の後には侵襲的な検査や治療を行うかが明確でないものの、もし前立腺癌があった場合にそ
21 の進行を PSA 測定により検知できる可能性があるため、本 CQ は条件付きで推奨するとの結論に到っ

1 た。

2

3 7) 関連ガイドラインにおける記載

4 全米総合がんセンターネットワーク (NCCN; National Comprehensive Cancer Network), 欧州泌尿
5 器科学会 (EAU; European Association of Urology), 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO; European Society for
6 Medical Oncology) は, *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対して (ただし EAU は *BRCA2* 病的バ
7 リエント保持者に対してのみ), 40 歳から PSA によるサーベイランスを開始することを推奨している⁽⁵⁻⁷⁾。
8 それぞれの推奨度は, NCCN がカテゴリー 2A (低いエビデンスレベルながら妥当性に関しては異論が
9 ない), EAU が推奨度強, ESMO がエビデンスレベル III (前向き研究によるエビデンス) /推奨度 B
10 (概ね推奨される) となっている。

11

12 8) 今後の課題

13 *BRCA* 病的バリエント保持者に対する前立腺サーベイランス法の確立には, 前立腺針生検や局所治
14 療へ進む PSA のカットオフ値の設定を含めた PSA によるサーベイランス後の層別化法の開発が急務で
15 あるが, これには 2030 年まで行われる IMPACT 研究の最終報告や, 基礎科学による *BRCA* (タンパ
16 ク) 機能消失下の前立腺腫瘍化機構の解明を待つ必要がある。同時に今後実臨床で遭遇する機会が増
17 えていくであろう *BRCA* 以外の DNA 修復遺伝子の病的バリエント保持者についても, 前立腺のサー
18 ベイランス法やマネジメント法の確立を急ぐ必要がある。

19

20 9) 外部評価結果の反映

21 パブリックコメント・外部評価後に記載予定

22

23 【主な検索キーワード】

24 Prostate cancer, *BRCA2*, *BRCA1*, Pathogenic germline variant, IMPACT study, PSA

25

26 【参考文献】

- 27 1. T. Nyberg et al., Prostate Cancer Risks for Male *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study.
28 Eur Urol 77, 24-35 (2020).
- 29 2. E. Castro et al., Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis,
30 and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol 31, 1748-1757 (2013).
- 31 3. E. C. Page et al., Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in
32 *BRCA2* Mutation Carriers. Eur Urol 76, 831-842 (2019).
- 33 4. M. R. Akbari et al., The impact of a *BRCA2* mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. Br J Cancer
34 111, 1238-1240 (2014).
- 35 5. M. B. Daly et al., NCCN Guidelines(R) Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and
36 Pancreatic, Version 2.2024. J Natl Compr Canc Netw 21, 1000-1010 (2023).

- 1 6. N. Mottet et al., EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening,
2 Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 79, 243-262 (2021).
3 7. C. Parker et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann
4 Oncol 31, 1119-1134 (2020).

5

6 **【参考資料】**

7 文献検索式・エビデンス総体評価シート・SR レポート・Evidenece to deision フレームワーク（ホーム
8 ページに掲載予定）

9

1 前立腺癌 FQ1

2 *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 3 療が推奨されるか？

4 ◎ステートメント

6 *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
7 良とされ、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。転移性去勢抵抗
8 性前立腺癌に対しては PARP 阻害薬が有効で、アンドロゲン受容体シグナル経路阻害剤 (ARSI) の併用
9 療法の有効性も報告された。

11 ◎背景

12 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
13 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
14 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
15 腺癌は有さない前立腺癌と比較して、監視療法を選択した場合の病理学的悪性度の進行が報告され適
16 応には注意が必要である⁽¹⁾。*BRCA* 遺伝子生殖細胞系列病的バリエント前立腺限局癌に対する根治療
17 法として手術療法もしくは放射線療法のどちらが良いのかについては、前向きな検討はなされていな
18 い。

19 生殖細胞もしくは、腫瘍組織での体細胞に *BRCA1/2* に病的バリエント (変異) を有する ARSI 加療
20 後の前立腺癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験において PARP 阻害剤は単剤で有効性を示し、本邦におい
21 て保険収載され、前立腺癌に対する治療選択肢として PARP 阻害薬が使用できるようになってきた^(2, 3)。
22 ARSI 未使用の去勢抵抗性前立腺癌に対して ARSI と PARP 阻害薬の併用療法についても第Ⅲ相臨床試
23 験で有効性が示され承認された⁽⁴⁾。一方で転移性前立腺癌に対しては、ARSI とタキサン系抗がん剤の
24 併用も承認されたが、PARP 阻害薬を含む併用療法の至適な臨床像やその導入のタイミング、併用薬
25 の組み合わせについては今後の検討が待たれる。

27 ◎解説

28 ①臨床病理学的特徴

29 *BRCA* 病的バリエントを有する男性は一般男性と比べて前立腺癌を発症するリスクが高く、経年的
30 にそのリスクは増大し、とりわけ *BRCA2* 病的バリエント保持者は高リスク前立腺癌を認めることが
31 多い⁽⁵⁻⁷⁾。*BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖系列病的バリエント保持男性における前向きコホート研究
32 では、同国内の一般男性集団と比較し、前立腺癌発生頻度はそれぞれ *BRCA1*: 2.35 倍、*BRCA2*: 4.45
33 倍と高かった⁽⁷⁾。さらに *BRCA2* 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
34 集団の約 5 倍悪性度の高い前立腺がんが検出される傾向であった。転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象
35 とした前向きコホート研究では *BRCA2* 病的バリエント保持者は独立した予後不良因子とされる^(8, 9)。

1 転移性去勢抵抗性前立腺癌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
 2 は、サブグループ解析として循環腫瘍 DNA 中の *BRCA2* 病的バリエント（生殖細胞系変異と体細胞変
 3 異の両方を含む）の有無で無増悪生存期間が評価され、*BRCA2* の病的バリエントは有意な予後不良因
 4 子であった⁽¹⁰⁾。*BRCA* 病的バリエントを有する男性に生じた前立腺癌は一般の前立腺癌とは臨床病理
 5 学的特徴が異なることを認識する必要がある。

6

7 ②監視療法

8 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限局する腫瘍量の小
 9 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
 10 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、
 11 すぐには治療介入しない監視療法が選択される。監視療法はまだ研究の途上で経過観察方法は未確立
 12 であるが、定期的に PSA 定量や MRI による画像診断、一定の期間の後の再度の生検により監視し、
 13 悪性度が進行した際に治療介入を推奨する方法である。欧米では、適応の拡大傾向にあり、本邦でも
 14 近年提示、選択される傾向がある。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
 15 ートにおいて、DNA 修復遺伝子 (*BRCA1/2* 及び *ATM*) の生殖細胞系列に病的バリエントを認める前
 16 立腺癌は、認めない前立腺癌と比較して約 2 倍と有意なグリソンスコアの上昇し悪性度の進行を認め
 17 たことが報告されている⁽¹⁾。これらの結果から、*BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列バリエント
 18 を有する男性において早期に前立腺癌が検出された場合では監視療法ではなく積極的な治療介入が必
 19 要であることが示唆される

20

21 ③PARP 阻害薬

22 *BRCA* 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）を有する転移性前
 23 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
 24 験は、FoundationOne による腫瘍組織の遺伝子パネル検査において、DNA 修復経路 (DNA damage
 25 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ピラテロン加療後の転移性去
 26 勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者を対象として、PARP 阻害剤オラパリブの有効を検証した試験であ
 27 る⁽²⁾。主要評価項目は *BRCA1* または *BRCA2* または *ATM* 病的バリエント陽性患者における画像診断
 28 に基づく無増悪生存期間 (rPFS) であった。対照群 (エンザルタミド (アピラテロン既治療) または
 29 アピラテロン (エンザルタミド既治療) に比して、オラパリブ群は、rPFS が統計学的に有意かつ臨床
 30 的に意義ある延長が示され、これらの試験を根拠に本邦において ARSI 加療後の *BRCA1*・*BRCA2*
 31 遺伝子の病的バリエント陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌に対し、オラパリブが 2020 年 12 月に承認
 32 された。その後、生命予後の延長効果も示されてた⁽³⁾。アジア人のコホートに絞った検討においても、
 33 *BRCA1* または *BRCA2* 病的バリエント陽性患者に対し、オラパリブは有効であったと報告されている
 34 ⁽¹¹⁾。

35 また、*BRCA* 遺伝子病的バリエントの有無を問わず、ARSI または化学療法による治療歴のない
 36 mCRPC 患者を対象に、オラパリブとアピラテロンを併用した場合の有効性、安全性、忍容性をアピ
 37 ラテロンと比較検討する PROpel 試験 (無作為化二重盲検多施設共同第 III 相試験) も報告された⁽⁴⁾。主

1 要解析において、オラパリブとアビラテロンの併用療法は、アビラテロン単剤と比較して病勢進行ま
2 たは死亡のリスクを 34%有意に低下させたが、OS 中央値はアビラテロン群で 34.7 カ月に対し、オラ
3 パリブとアビラテロン併用療法で 42.1 カ月と OS 中央値の差は標準治療に対して 7.4 カ月（ハザード
4 比 [HR] 0.81, 95%信頼区間 [CI] 0.67–1.00, $p = 0.0544$ ）で有意差がないことから、各国におけ
5 る承認要件、適応対象の遺伝子に差異がある結果となった。*BRCA* サブグループにおける探索的解析
6 で、オラパリブとアビラテロンの併用療法群により、rPFS (HR 0.23, 95%CI 0.12-0.43) と OS (HR
7 0.29, 95%CI 0.14-0.56) の両方で延長が示されたことから、これらを根拠に FDA や本邦では *BRCA*
8 病的バリエーションを有する ARSI による治療歴のない mCRPC 患者において、オラパリブとアビラテロ
9 ンの併用療法が承認された。今後実臨床上の使用実績のデータの集積から有効性ならびに安全性の検
10 証が待たれている。

11 *BRCA* 遺伝子病的バリエーションの有無を問わず、mCRPC 患者を対象に、タラゾパリブとエンザルタ
12 ミドを併用した場合の有効性、安全性、忍容性をエンザルタミドと比較検討する TALAPRO-2 試験
13 （無作為化二重盲検多施設共同第Ⅲ相試験）において報告されてた⁽¹²⁾。主要解析において、タラゾパ
14 リブとエンザルタミドの併用療法は、エンザルタミド単剤と比較して無増悪生存期間の延長を認めた。
15 *BRCA* サブグループを対象とした探索的解析において、タラゾパリブとエンザルタミド併用により進
16 行または死亡リスクが 80%減少するという有効性が認められ、⁽¹³⁾。以上の根拠から、タラゾパリブと
17 エンザルタミドの併用は *BRCA* 病的バリエーションを有する mCRPC に対する治療薬として本邦でも製造
18 販売承認を取得した。

19

20 【キーワード】

21 BRCA2, BRCA1, Prostate cancer,, Castration Resistant prostate Cancer, germline mutation, somatic
22 mutation, parp inhibitor, prostatectomy, radiation therapy, activesurveillance, PROfound 試験,
23 PROpel 試験, TALAPRO-2 試験

24

25 【参考文献】

- 26 1. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are
27 Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *European urology*.
28 2019;75(5):743-9.
- 29 2. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate
30 Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):2091-102.
- 31 3. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-
32 Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;383(24):2345-57.
- 33 4. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus
34 abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a
35 randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(10):1094-108.
- 36 5. Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, Liu X, Kamatani Y, Takahashi A, et al. Germline Pathogenic Variants in 7636
37 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. *Journal of the National Cancer Institute*.
38 2020;112(4):369-76.
- 39 6. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1

- 1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA oncology*. 2022;8(6):871-8.
- 2 7. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and
3 BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *European urology*. 2020;77(1):24-35.
- 4 8. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective
5 Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic
6 Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical
7 Oncology*. 2019;37(6):490-503.
- 8 9. Kimura H, Mizuno K, Shiota M, Narita S, Terada N, Fujimoto N, et al. Prognostic significance of pathogenic variants
9 in BRCA1, BRCA2, ATM and PALB2 genes in men undergoing hormonal therapy for advanced prostate cancer.
10 *British journal of cancer*. 2022;127(9):1680-90.
- 11 10. Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, et al. Circulating Tumor DNA Genomics
12 Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer discovery*. 2018;8(4):444-57.
- 13 11. Matsubara N, Nishimura K, Kawakami S, Joung JY, Uemura H, Goto T, et al. Olaparib in patients with mCRPC with
14 homologous recombination repair gene alterations: PROfound Asian subset analysis. *Japanese journal of clinical
15 oncology*. 2022;52(5):441-8.
- 16 12. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with
17 first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3
18 trial. *Lancet (London, England)*. 2023;402(10398):291-303.
- 19 13. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in
20 HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nature medicine*.
21 2024;30(1):257-64.
- 22

II-5. 膵癌領域

1 膵癌 BQ1

2 どのような膵癌患者に *BRCA* の遺伝学的検査を行うか？

3 ◎ステートメント

膵癌と診断されたすべての患者に、*BRCA* の遺伝学的検査は意義があり検査することが望ましい。*BRCA1/2* の生殖細胞系列病的バリエーションを有する血縁者がいる場合、*BRCA* に関連した癌（乳癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌）の家族歴や既往歴がある場合、家族性膵癌家系の場合は検査効率の観点からもより意義が高まる。また、切除不能膵癌では PARP 阻害薬による維持療法の適応判断（コンパニオン診断）の意味で *BRCA* の遺伝学的検査の意義が高い。

10 ◎背景

膵癌は一部に家族集積を認めることが以前より知られており、家族性膵癌〔第一度近親間（親、兄弟姉妹、子）に膵がんが 2 人以上いる家系で発症した膵癌〕という概念が提唱されてきた。これらの定義に当てはまる膵癌患者においては 10～20%程度に生殖細胞系列病的バリエーションが認められることが報告されており、*BRCA2*, *CDKN2A/p16*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PRSS1*, *STK11*, *TP53*などが挙げられ、最も頻度が高いのが *BRCA2*で膵癌患者の約 2.5～5%に陽性と報告されている^{1,2}。これらの遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションは膵癌発症のリスクを高めるとされており、特に *STK11*³⁻⁶, *PRSS1*⁷⁻⁹, *CDKN2A/p16*¹⁰でリスクが高いと報告されている。*BRCA2*についてはリスク比 3.5、累積発症率 2-3%程度と報告されていたが¹¹、近年の日本からの報告によると 85 歳までの膵癌の累積罹患リスクは 13.7%と報告されている¹²。生殖細胞系列病的バリエーションは、家族性膵癌の定義に該当する膵癌患者では 10～20%で検出されると報告されているが¹³⁻¹⁵、一方で家族歴を認めない膵癌患者においても 4%程度検出されるとの報告がある^{1,16}。そのため、家族歴の有無にかかわらず、膵癌患者において生殖細胞系列病的バリエーションを検査することで、患者及び家族の今後の膵癌及びその他の悪性疾患の発症のリスク評価に活用できる情報が得られる。米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン¹⁷は家族歴などの臨床情報にかかわらず膵癌と診断された時点ですべての患者に包括的な生殖細胞系列の遺伝学的検査を推奨する立場をとっている。これは特徴的な家族歴がなくても生殖細胞系列病的バリエーションを有する事例があること、また、膵癌は予後が短い患者が多く発端者診断が実施可能な時期が限られてしまうことなどが根拠である。American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁸での推奨はこれよりは少し控えめで、膵癌と診断されたすべての患者は、遺伝性症候群のリスク評価（がんの既往歴や家族歴の聴取なども含む）を受けるべきである、といった立場をとる。

BRCA の遺伝学的検査は治療薬の適応判断（コンパニオン診断薬）としての意味合いも持つ。*BRCA1/2* 生殖細胞系列病的バリエーションの保有者で、一次治療のプラチナレジメンで 16 週以上病状進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対し、PARP 阻害薬であるオラパリブによる維持療法を

行った群ではプラセボ群と比較して無増悪生存期間が有意に長いことがランダム化第 III 相試験で示された (中央値 7.4 カ月 vs 3.8 カ月, ハザード比 0.53, 95%CI : 0.35-0.82, POLO 試験)¹⁹。わが国ではオラパリブは 2020 年 12 月に「BRCA 遺伝子変異陽性の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」として薬事承認され、*BRCA1/2* の生殖細胞系列の病的バリエーションの有無を検査するコンパニオン診断薬 (BRACAnalysis 診断システム検査) も同時に承認されており、検査のアクセスに関しても体制が整備されている。

7

8 ◎解説

9 ① 発がんリスク評価を目的とした生殖細胞系列遺伝子検査

10 前述の通り、膵癌は *BRCA* 関連腫瘍の一つと考えられていることから、膵癌と診断されたすべての患者に、*BRCA* の遺伝学的検査は意義があり検査することが望ましく、実際米国のガイドラインではすでに方針が示されている。一方で、日本国内の膵癌の臨床現場で「すべての膵癌患者に遺伝性乳癌卵巣癌診断目的で *BRCA* 検査を実施する」ことにコンセンサスが得られているわけではなく、また、「膵癌発症」のみでは遺伝性乳癌卵巣癌診断目的の *BRCA* 検査は保険診療での実施は認められていない。この点は米国のガイドラインとは温度差がある。遺伝診療の専門家の数、臨床医・患者の関心や理解度が整わないうちに、直ちに全膵癌患者に遺伝子検査を実施するのは混乱を招く可能性もあり、現実的ではないが、今後すべての膵癌患者に検査及びその後のサポートも含め提供できる体制整備が必要である。そのため、膵癌の診療に携わる医療者は遺伝性症候群の (家族歴の聴取なども含めた) リスクの評価に対応できるよう遺伝性腫瘍の知識を深め、遺伝性腫瘍の診療に携わる臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーは膵癌についての知識を深め、患者のニーズに応えられるよう診療体制を整備する必要がある。また、膵癌患者における遺伝性乳癌卵巣癌診断目的での遺伝子検査や、遺伝学的に膵癌発症のハイリスク状態にある個人に対する早期発見に向けたサーベイランスの保険承認も望まれる。*BRCA1/2* の生殖細胞系列病的バリエーションを有する血縁者がいる場合や、*BRCA* に関連した癌 (乳癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌) の家族歴や既往歴がある場合、家族性膵癌家系の場合は陽性率も高い²⁰ ことから検査効率の観点からはより意義が高い。

26

27 ② PARP 阻害薬のコンパニオン診断としての *BRCA* の遺伝学的検査

28 前述の通り、PARP 阻害薬はすでに国内でも *BRCA1/2* の生殖細胞系列病的バリエーション陽性の進行膵癌患者に対して臨床応用されている。POLO 試験では全生存期間の延長は証明されていない点や高額な検査費用については留意すべきであるが、治療選択肢がまだまだ少ない膵癌において、治療選択肢が増えることは大変貴重であり、検査の意義が高い。

32

33 【キーワード】

34 膵癌, *BRCA1/2*, 家族性膵癌, コンパニオン診断, PARP 阻害薬

35

36 【参考文献】

- 37 1. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients
38 with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2015;148:556-64.

- 1 2. Mizukami K, Iwasaki Y, Kawakami E, et al. Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of
2 carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes. *EBioMedicine* 2020;60:103033.
- 3 3. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome.
4 *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
- 5 4. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin*
6 *Cancer Res* 2006;12:3209-15.
- 7 5. Ishida H, Tajima Y, Gonda T, Kumamoto K, Ishibashi K, Iwama T. Update on our investigation of malignant tumors
8 associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today* 2016;46:1231-42.
- 9 6. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-
10 Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013;45:606-11.
- 11 7. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe.
12 *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-61.
- 13 8. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*
14 2018;53:152-60.
- 15 9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary
16 pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103:111-9.
- 17 10. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in
18 families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int*
19 *J Cancer* 2000;87:809-11.
- 20 11. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-6.
- 21 12. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants.
22 *JAMA Oncol* 2022;8:871-8.
- 23 13. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of
24 Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:166-75.
- 25 14. Bannon SA, Montiel MF, Goldstein JB, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes and Outcomes in
26 Adults with Early-Onset Pancreatic Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:679-86.
- 27 15. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic
28 cancer patients with a positive family history. *Genet Med* 2018;20:119-27.
- 29 16. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic
30 Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3382-90.
- 31 17. NCCN.org: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma Version1. 2023 May4,
32 2023.
- 33 18. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, et al. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Provisional Clinical
34 Opinion. *Journal of Clinical Oncology* 2018;37:153-64.
- 35 19. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic
36 Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317-27.
- 37 20. Takai E, Yachida S, Shimizu K, et al. Germline mutations in Japanese familial pancreatic cancer patients. *Oncotarget*
38 2016;7:74227-35.
- 39

1 膵癌 BQ2

2 膵がんリスクを有する生殖細胞系列病的バリエント保持者に対して 3 有用な膵臓サーベイランスの方法は？

4 ◎ステートメント

6 膵がんのリスクとなる *BRCA1/2* 遺伝子を含めた生殖細胞系列病的バリエント保持者に対して、超音波
7 内視鏡(EUS)と MRI/MRCP を用いた膵臓サーベイランスが望まれる^{1, 2}。造影 CT や腹部超音波 (US)を用い
8 ても良い¹。初回は膵管系の描出に優れる MRI/MRCP と膵実質を観察するための他の画像検査(腹部 US,
9 EUS, 造影 CT)を併用し、膵酵素と腫瘍マーカーを含んだ血液検査を行う。その後はいずれかの画像検
10 査と血液検査を行い、異常所見や変化が出現していないか観察する。サーベイランス間隔は他のリスク
11 因子も考慮して、6~12 ヶ月ごとに行う。高リスクの遺伝子バリエントやその他のリスク因子を有する
12 場合には 50 歳未満でサーベイランスを開始することも考慮する。

13 ◎背景

14 *BRCA1/2* を含む様々な遺伝子の病的バリエントによって膵がんのリスクが上昇することが報告され
15 ている。*STK11* (ポイツ・ジェガース症候群)、*PRSS1* (遺伝性膵炎)、*CDKN2A/p16* (家族性異型多発
16 母斑黒色腫症候群)、*BRCA* (遺伝性乳癌卵巣癌)やミスマッチ修復遺伝子(リンチ症候群)などが主な膵
17 がんリスク遺伝子であるが、そのリスクレベルは様々である。1994 年に設立された米国 Johns
18 Hopkins 大学の National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPTR)を皮切りに、単施設、多施設共同
19 あるいは多国間国際共同の家族性膵がん登録制度が設立され、それらを母体に基礎・臨床両面での研
20 究がなされてきた³。NFPTR を母体とした International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS)
21 Consortium は数年毎に国際的エキスパートが集い、膵癌ハイリスク対象者のサーベイランスについて
22 討論されてきた²。国内では 2016 年に家族性膵癌登録制度⁴が発足され、2020 年に欧米のデータをも
23 とにした家族性・遺伝性の膵がんリスク保有者に対するサーベイランスのエキスパートコンセンサス¹
24 が発表され、多施設共同サーベイランス研究 (Diamond study)⁵ が進行中である。従って、本 BQ に関
25 する国内のデータ集積は少なく、現時点ではほとんどのエビデンスを欧米のデータから引用せざるを
26 得ないが、近年になり本邦における *BRCA1/2*バリエント保有者における膵癌リスクに関する研究結果
27 が報告され始めている⁷。

28 ◎解説

29 ① 膵がんリスク伴う遺伝性腫瘍症候群と生殖細胞系列バリエント遺伝子

30 遺伝性腫瘍における膵がんリスクレベルと膵臓のサーベイランス適応について表 1 に記す。CAPS^{2, 6}や
31 国内のコンセンサス¹では膵がんの相対リスク 5 以上、または生涯リスク 5%以上をサーベイランス対
32 象としている。海外では *BRCA2*バリエント保有者というだけでは相対リスクは 3~4 倍と報告される
33 ため「第 1 度近親者に膵がん症例がいる場合」という条件付きでサーベイランスの対象とされ、
34
35

1 *BRCA1* バリエント保有者に関しては膵がんリスクの上昇は軽度であったためコンセンサスには至らな
2 かった。しかし、近年の国内の大規模症例-対照研究では *BRCA1* バリエント保持者も *BRCA2* バリア
3 ント保持者とほぼ同等のリスクであり、サーベイランスの基準値を優に越えたリスクレベルが報告さ
4 れている (85 歳の罹患頻度: *BRCA1* 16.0% (95% CI: -3.9%-32.1%), *BRCA2* 13.7% (95% CI: 3.7%-
5 22.8%)⁷。このため、現時点では、本邦の *BRCA1/2* バリエント保有者は膵がんの家族歴が無くてもサ
6 ーベイランス対象に含めるべきとも考えられる。今後さらなる研究データの蓄積が期待される。

7
8 表 1. 膵がんリスクを伴う遺伝性腫瘍とサーベイランス適応

遺伝性腫瘍	原因 遺伝子	リスクレベル	生涯罹患 リスク [#]	膵サーベイランス ^{1,2,6}	
				付帯条件	推奨 開始年齢*
ポイツ・ジェガ ース症候群	<i>STK11/ LKB1</i>	RR: 132 ⁸⁾ -140 ⁹	11% ¹⁰⁾ -29% ¹¹⁾	—	40 歳 ^{2,6}
遺伝性膵炎	<i>PRSS1</i>	SIR: 67 ¹²⁾ – 87 ¹³⁾	22.8% ¹⁴⁾ -44% ¹²⁾	—	
家族性異型多発母 斑黒色腫症候群	<i>CDKN2A/ p16</i>	SIR: 19.1 ¹⁵⁾	19% ¹⁵⁾	—	
遺伝性乳癌 卵巣癌	<i>BRCA1/2</i>	[国内] OR: <i>BRCA1</i> で 12.6, <i>BRCA2</i> で 10.7 ⁷	[国内] <i>BRCA1</i> :16.0% <i>BRCA2</i> :13.7% ⁷	—	45 歳, または 50 歳, または 最も若年で発 症した血縁者 よりも 10 年 若い年齢 ^{1,2}
		[海外] RR : <i>BRCA1</i> で 2.3 ¹⁶⁾ - 2.8 ¹⁷⁾ , <i>BRCA2</i> で 3.5 ¹⁸⁾	[海外] <i>BRCA1</i> : 1.2 ¹⁶⁾ -3.6 ¹⁷⁾ , <i>BRCA2</i> : 2.3-3.2 ¹⁸⁾	第 1 度近親 者に ≧ 1 人の 膵がん症例	
リンチ症候群	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	RR: 8.6 ¹⁹⁾ , SIR: 4.5 ²⁰⁾ -10.7 ²¹⁾	3.7% ¹⁹⁾		

9 RR: 相対リスク, SIR: 標準化罹患率, OR: オッズ比
10 *サーベイランス開始年齢は国内のエキスパートコンセンサスでは設定されていない¹⁾。2018 年の CAPS コンソーシ
11 アムでは 45 歳か、50 歳かコンセンサスに至らなかった²⁾。

12
13 ② 膵サーベイランス法と病理診断法

14 画像検査と膵酵素や腫瘍マーカーなどを含んだ血液検査を用い、6~12 ヶ月ごとに経過観察すること
15 が提案されている^{1,2)}。欧米では放射線被曝を有する造影 CT や肥満や消化管ガスにより検査不良域が
16 発生しやすい腹部超音波は敬遠され、小腫瘍の検出に優れている EUS^{22,23)} と被曝がなく膵管の描出に
17 優れている MRI/MRCP が標準的とされているが²⁾、日本人は欧米人より痩せているため腹部超音波が
18 多用されていることや、日本では造影 CT が内科/外科共通で頻用される画像ツールであることなどか
19 ら、腹部超音波や造影 CT も提案されている¹⁾。しかし短所として、EUS では鎮静剤を要することや、

1 稀ながら穿孔のリスクがあること(0.03~0.15%), MRI/MRCP では閉所恐怖症には適さないことや、
2 撮像時間を要するため症例数が限られること、腹部超音波では消化管ガスや肥満などの影響により検
3 査不良域が生じること、造影 CT ではヨードアレルギーや腎障害を有する症例には適さないことなど
4 が挙げられる。特に CT の放射線被曝による生殖細胞系列バリエーション保有者における発がんリスク上
5 昇が懸念されるため、慎重に判断する必要がある¹。他臓器の術後経過観察目的あるいは他のリスク臓
6 器のサーベイランス目的で行われる画像検査の観察範囲を胼まで広げるなどの工夫も、患者負担の軽
7 減やコストベネフィットの観点から推奨される。

8 微小な膵癌を画像だけで診断することが困難なことから、サーベイランスで膵管狭窄や膵腫瘍、限
9 局性膵萎縮²²など悪性を疑う所見が認められた場合には、病理診断も必要になる。膵管系の変化が主
10 体である場合は ERCP や内視鏡的鼻膵管ドレナージ(ENPD)を用いた膵液細胞診が提案されているが、
11 検査に伴う膵炎のリスクがある²⁴。また、膵腫瘍が認められる場合には EUS ガイド下針穿刺吸引法
12 (EUS-FNA)が提案されるが、小型病変では正診率が低下することや(≧10mm の病変: 97%, <10mm
13 の病変: 64%)²⁵、稀ながら穿刺路播種の合併症が報告される(経十二指腸穿刺より経胃穿刺の際に多く
14 認める: 0% vs. 0.86%)²⁶。これらの情報を患者、家族、内科医、外科医らの間で十分に事前共有し、方
15 針を決めていく必要がある。

16

17 ③ 膵サーベイランスの成績

18 膵癌の遺伝性リスク保有者を対象としたサーベイランス研究では、2018 年に 2 編のメタ解析が報告
19 されている。Signoretto ら²⁷は High-grade PanIN3 (高異型膵管内腫瘍)、IPMN (膵管内乳頭粘液性腫
20 瘍)、切除可能 R0 膵がんを標的病変とした EUS と MRI によるサーベイランス研究のうち 2017 年 6 月
21 までに英文報告されたものをメタ解析した。全リスク保有者 1588 例のうち 95 例(6%)に手術適応を
22 認め、3.3%に標的病変を認めている。標的病変は、ポイツ・ジェガース症候群の 12.2%、遺伝性乳癌
23 卵巣癌の 6.3%、家族性黒色腫の 5%、遺伝性膵炎の 3.3%、家族性膵癌の 3%に認められた。Paiella
24 ら²⁸もほぼ同様の標的病変の条件で 2000 年 1 月~2016 年 12 月の英文論文をメタ解析し、1551 例の
25 リスク保有者のうち 1.8%に標的病変を認めたとしている。しかしながら、サーベイランス対象の 1%
26 が進行膵癌で診断されたことや²⁷、膵切除した症例のうち 68%が本来は切除する必要がなかった病変
27 であったこと²⁸を負の結果として報告している。一方で、2022 年の米国多施設共同研究 (CAPS 研究)
28 では、1731 人の膵がんリスク保有者(23%が BRCA1/2 バリエーション)を EUS と MRI を用いて中央値 2.8
29 年サーベイランスしたところ、26 例の膵がんと 13 例の高度異型膵管内腫瘍を認めた。サーベイラン
30 ス中に診断された症例では Stage I 58%、5 年生存率 73%、生存期間中央値 9.8 年なのに対して、サー
31 ベイランスしなかった/止めた症例では Stage I 14%、5 年生存率 0%、生存期間中央値 1.5 年で、い
32 ずれも有意差を認めたと報告しており、今後が期待される結果であった²⁹。

33

34 ④ サーベイランス参加者の精神面の変化

35 第 1 度近親者に複数の膵がん症例がいる家族性膵癌家系や BRCA バリエーション保有者では、遺伝カウ
36 ンセリング・遺伝学的診断・膵サーベイランスなどの過程でアンケートによる精神面の変化を評価す
37 る研究が行われてきた。サーベイランスを希望される人は家族に膵癌を有する人(75% vs. 55%)や膵

1 がんに対する不安を抱いている人(72% vs. 47%)の比率が多い³⁰。彼らがサーベイランスに参加するモ
2 チベーションとなっているものは、膵がんの早期診断や前癌病変の診断への期待、膵がんリスクを低
3 減させるための情報の取得³¹、医学への貢献の意識³²などである。家族性膵がん家系とそうでない
4 *BRCA2*バリエント保持者を比較した場合には、膵がんリスクを自覚している頻度に差がある(42% vs.
5 15%)³³。サーベイランス参加者は当初膵がんに関する強迫観念や不安を感じているが、3ヶ月~3年の
6 サーベイランスで有意に軽減されることが報告されている^{32, 34}。一方で、ドイツの家族性膵がん登録
7 制度 (FaPaCa)はリスク対象者 286 人にサーベイランスを推奨したが、49%しか参加しなかったことを
8 報告しており、参加者が少なかった理由としてサーベイランスによる精神的負担よりむしろ医療機関
9 を受診するための時間や費用が負担になっていることを指摘していた³⁵。

10

11 【キーワード】

12 pancreatic cancer, risk, *BRCA* variant, screening, surveillance

13

14 【参考文献】

- 15 1. 北野雅之, 森実千種, 脇岡範, et al. 家族性膵癌高危険群のサーベイランス法 (エキスパート・コンセンサス). 膵臓
16 2020 35:322-330.
- 17 2. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer:
18 updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut
19 2020;69:7-17.
- 20 3. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. World J
21 Gastroenterol 2017;23:935-948.
- 22 4. 森実千種, 北野雅之, 脇岡範, et al. 膵癌早期発見に向けた家族性膵癌登録. 膵臓 2017;32:23-29.
- 23 5. Hijioka S, Morizane C, Takaori K, et al. Study protocol for a multi-institutional prospective surveillance study among
24 kindreds with familial pancreatic cancer and individuals with hereditary pancreatic cancer syndrome: The Diamond
25 Study. Pancreatology 2022;22:534-538.
- 26 6. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium
27 summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62:339-47.
- 28 7. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants.
29 JAMA Oncol 2022;8:871-878.
- 30 8. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome.
31 Gastroenterology 2000;119:1447-53.
- 32 9. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germline mutations in Peutz-
33 Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. Dig Liver Dis 2013;45:606-11.
- 34 10. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin
35 Cancer Res 2006;12:3209-15.
- 36 11. Ishida H, Tajima Y, Gonda T, et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers
37 syndrome in Japan. Surg Today 2016;46:1231-42.
- 38 12. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe.
39 Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:252-61.
- 40 13. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary
41 pancreatitis: a national exhaustive series. Am J Gastroenterol 2008;103:111-9.
- 42 14. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. J Gastroenterol
43 2018;53:152-160.
- 44 15. Overbeek KA, Rodriguez-Gironde MD, Wagner A, et al. Genotype-phenotype correlations for pancreatic cancer risk

- 1 in Dutch melanoma families with pathogenic CDKN2A variants. *J Med Genet* 2021;58:264-269.
- 2 16. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer*
3 *Inst* 2002;94:1358-65.
- 4 17. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk
5 evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1365-72.
- 6 18. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-
7 6.
- 8 19. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*
9 2009;302:1790-5.
- 10 20. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*
11 1999;81:214-8.
- 12 21. Win AK, Lindor NM, Winship I, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with
13 Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:274-9.
- 14 22. Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol* 2017.
- 15 23. Kamata K, Kitano M, Kudo M, et al. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in
16 patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2014;46:22-9.
- 17 24. 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 日. CQ D17 腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合, ERCP を用
18 いた膵液細胞診は推奨されるか?. 膵癌診療ガイドライン: 金原出版, 2022:137-141.
- 19 25. 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 日. CQ D14 膵腫瘍が認められる場合に, EUS-FNA は病理診断法として推奨さ
20 れるか?. 膵癌診療ガイドライン: 金原出版, 2022:127-130.
- 21 26. Kitano M, Yoshida M, Ashida R, et al. Needle tract seeding after endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of
22 pancreatic tumors: A nationwide survey in Japan. *Dig Endosc* 2022.
- 23 27. Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, et al. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A
24 systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2018;6:489-499.
- 25 28. Paiella S, Salvia R, De Pastena M, et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk
26 individuals: A systematic review and proportion meta-analysis of screening results. *Pancreatol* 2018;18:420-428.
- 27 29. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and
28 Survival. *J Clin Oncol* 2022;40:3257-3266.
- 29 30. Breitkopf CR, Sinicropo PS, Rabe KG, et al. Factors influencing receptivity to future screening options for pancreatic
30 cancer in those with and without pancreatic cancer family history. *Hered Cancer Clin Pract* 2012;10:8.
- 31 31. Underhill M, Berry D, Dalton E, et al. Patient experiences living with pancreatic cancer risk. *Hered Cancer Clin*
32 *Pract* 2015;13:13.
- 33 32. Konings IC, Sidharta GN, Harinck F, et al. Repeated participation in pancreatic cancer surveillance by high-risk
34 individuals imposes low psychological burden. *Psychooncology* 2016;25:971-8.
- 35 33. Maheu C, Vodermaier A, Rothenmund H, et al. Pancreatic cancer risk counselling and screening: impact on
36 perceived risk and psychological functioning. *Fam Cancer* 2010;9:617-24.
- 37 34. Hart SL, Torbit LA, Crangle CJ, et al. Moderators of cancer-related distress and worry after a pancreatic cancer
38 genetic counseling and screening intervention. *Psychooncology* 2012;21:1324-30.
- 39 35. Franke FS, Matthai E, Slater EP, et al. German National Case Collection for familial pancreatic Cancer (FaPaCa) -
40 acceptance and psychological aspects of a pancreatic cancer screening program. *Hered Cancer Clin Pract* 2018;16:17.
- 41
- 42

1 膵癌 CQ1

2 *BRCA* 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、 3 PARP 阻害薬の維持療法は推奨されるか？

推 奨

BRCA 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、PARP 阻害薬の維持療法は条件付きで推奨する。

推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨／エビデンスの確実性：中または弱／合意率：100% (10/10 名)

5 << 推奨の解説 >>

本 CQ の推奨決定会議では、最も重要で影響の大きい POLO 試験の結果を中心に議論を行った。同試験では、統計学的に有意な全生存期間の延長効果は示されなかった点、日本人が参加していない点、プラセボ対照の研究デザインである（日常診療ではプラチナレジメンが一定の効果を示したのち、無治療経過観察が選択されることは少ない）など、得られたエビデンスの解釈は慎重にすべきとの意見があった。また、膵癌に関わる全ての臨床医ががん診療の一部として遺伝性診療の実践が行えることを拡充していくことが大切である。

以上の議論から、本 CQ に対する推奨は条件付きが妥当と判断され、POLO 試験で得られたエビデンスの適切な解釈と遺伝外来紹介を含む遺伝性腫瘍の患者・家族への適切な対応がその条件として推奨された。

6 1) 本 CQ の背景

7 医療技術の進歩にもかかわらず、膵癌は依然として予後不良な疾患である。以前より一部家系内に
8 膵癌が多発する事例が報告されてきた。近年になり複数の生殖細胞系列の遺伝子病的バリエントと膵
9 癌の関連も報告され、遺伝的要因が原因で膵癌を発症する患者が数%含まれることがわかってきた。
10 生殖細胞系列の遺伝子病的バリエントとして最も頻度が高いのが *BRCA1/2* で 3-6%に見られることが
11 知られている^(1, 2)。そのため、膵癌も HBOC 関連癌に含まれている。他の HBOC 関連癌同様、プラ
12 チナ製剤や PARP 阻害薬の有効性が示されていない。

13 生殖細胞系列 *BRCA1/2* 病的バリエント（以後 *gBRCA PV*）を有する膵癌患者のプラチナレジメン
14 の有効性については前向きのランダム化試験の結果はないが、プラチナレジメンの投与歴は治療ライ
15 ンに関わらず生存期間の延長と正の相関があるというメタアナリシスを含む複数の報告がある^(3, 4)。
16 PARP 阻害薬については前向き第 III 相ランダム化試験(POLO 試験)が一遍報告されている⁽⁵⁾。同試験
17 では、*gBRCA PV* の保有者で、一次治療のプラチナレジメンで 16 週以上病状進行が抑えられた遠隔転
18 移を有する膵癌患者に対し、オラパリブ維持療法はプラセボと治療成績を比較した。その結果、オラ
19

1 パリブはプライマリーエンドポイントである無増悪生存期間を延長することが示された (中央値 7.4 ヶ
2 月 vs 3.8 ヶ月, ハザード比 0.53, 95%信頼区間 0.30-0.83)。QOL スコアに関してもプラセボ群と有意
3 差はなかったと報告されている。全生存期間では統計学的な有意差を認めなかったが, これに関して
4 は後治療の関与も推測される。後治療を受けた患者の割合はオラパリブ群では 48.9%であったのに対
5 しプラセボ群は 74.2%と多く, さらにプラセボ群では 14.5%の患者が POLO 試験外で PARP 阻害薬の
6 投与を受けていた。POLO 試験の結果より, 日本では 2020 年 12 月に「BRCA 遺伝子変異陽性の治癒
7 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」としてオラパリブが薬事
8 承認されている。オラパリブの適応を判断するためのコンパニオン診断薬として *gBRCA* PV の有無を
9 評価する BRACAnalysis 診断システム検査も同時に承認されている。

10

11 2) アウトカムの設定

本 CQ では, プラチナ感受性切除不能 *BRCA* 陽性膵癌を対象として, PARP 阻害薬単独とプラセボ
の 2 群間で比較した際の「全生存期間」「無増悪生存期間」「有害事象」「コスト」「患者の意向」「患者
の満足度」の 6 項目をアウトカムとして設定し, システマティックレビューの評価対象とした。

12

13 3) 採択された論文

14 本 CQ に対する文献検索の結果, PubMed229 編, Cochrane210 編, 医中誌 38 編が抽出され, 計
15 477 編がスクリーニング対象となった。2 名の SR 委員が独立して計 2 回の文献スクリーニングを行い,
16 抽出された 8 編がシステマティックレビューの対象となった。

17

18 4) アウトカムごとのシステマティックレビュー結果

19 (1) 全生存期間

20 エビデンスの確実性: C (弱)

21 一次治療のプラチナレジメンで 16 週以上病状進行が抑えられた, *gBRCA* PV を保有する転移性膵癌
22 患者を対象とし, オラパリブ維持療法とプラセボを比較するランダム化第 III 相試験 (POLO 試験) が
23 行われた(5)。全生存期間では両群間で統計学的な有意差を認めなかった (中央値, 18.9 カ月対 18.1
24 カ月, ハザード比 0.91, 95%信頼区間 0.56~1.46, $p=0.68$)。しかしこの結果は後治療を受けた患者
25 の割合がオラパリブ群では 48.9%であったのに対しプラセボ群は 74.2%と多く, さらにプラセボ群で
26 は 14.5%の患者が POLO 試験外で PARP 阻害薬の投与を受けていた等の要素も関係していたと考えら
27 れる。全生存期間の最終結果においても両群における生存期間中央値に有意差は認めなかった (19.0
28 カ月対 19.2 カ月, HR 0.83, 95%CI, 0.56~1.22, $p=0.3487$) (6)が, 3 年生存割合はオラパリブ群で
29 33.9%, プラセボ群で 17.8%であった²。

30 またプラチナレジメンで 16 週以上病勢コントロールが得られた切除不能膵癌に対して PARP 阻害剤
31 であるルカパリブの有効性を評価した第 II 相試験(7)では, 全生存期間中央値が 23.5 カ月(95%信頼区
32 間 20-27)であったが, 対象に生殖細胞および体細胞系列の *PALB2* の病的バリエーションも含まれている
33 ことから延命効果の評価は困難である。

1

2 (2) 無増悪生存期間

3 エビデンスの確実性：C（弱）

4 POLO 試験では無増悪生存期間においてオラパリブ群がプラセボ群と比較し有意な延長を認めた
5 (7.4 対 3.8 ヶ月, ハザード比 0.53, 95%信頼区間 0.35-0.82) (5)。ルカパリブの有用性を評価した第 II
6 相試験 3 では無増悪生存期間中央値が 13.1 カ月(95%信頼区間 4.4-21.8)であった(7)。

7

8 (3) 有害事象

9 エビデンスの確実性：C（弱）

10 POLO 試験においてオラパリブ群で報告された主な有害事象は疲労(60%), 悪心(45%), 貧血(27%)
11 などであり, Grade 3 以上の有害事象発生割合はオラパリブ群で 40%, プラセボ群で 23%であったが,
12 投与中止を要する有害事象はそれぞれ 5%, 2%であり, 管理可能な安全性プロファイルであった(5)。
13 ルカパリブの有用性を評価した第 II 相試験 3 では Grade 3 の有害事象として貧血 (22%), 疲労 (4%)
14 などが報告されたが, Grade 4 の治療関連有害事象は認めなかった(7)。
15 以上より, gBRCA PV を有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対して PARP 阻害薬は管理可能と考え
16 られるが, これらの試験には日本人の患者は参加していないことに注意が必要である。

17

18 (4) コスト

19 エビデンスの確実性：C（弱）

20 POLO 試験のデータをもとにオラパリブによる維持療法の費用対効果について検討が行われている
21 (8-10)。

22 いずれの報告も増分費用対効果を使用して評価しているが, 1QALY (質調整生存年: Quality-
23 adjusted life year) 延長するための費用は 13327~265290US ドルと報告に幅があつ。さらに欧米と中
24 国での報告のみであり, 本邦との医療制度が異なるためこれらの結果を適応することは難しい。

25

26 (5) 患者の意向

27 エビデンスの確実性：C（弱）

28 POLO 試験に登録された患者に関する QOL についての報告(11-13)はあるものの, 評価方法が異な
29 り患者の意向に関して一定の見解を示すのは困難である。しかしプラセボ群と比較し EORCT QLQ-
30 C30 に有意差はないことが報告されており(5, 6), オラパリブ維持療法による明らかな QOL 低下をき
31 たさないことが想定されること, 管理可能な有害事象プロファイルであることを考慮すると, 患者の
32 意向に対してネガティブな影響は少ないと考えられる。

33

34 (6) 患者の満足度

35 エビデンスの確実性：C（弱）

36 POLO 試験に登録された患者に関する QOL についての報告はあるものの, 評価方法が異なり患者

1 の満足度に関して一定の見解を示すのは困難である。しかしプラセボ群と比較し EORCT QLQ-C30
2 に有意差はないことが報告されており、オラパリブ維持療法による明らかな QOL 低下をきたさないこ
3 とが想定されることから、患者の満足度は損なわれまいと考えられる。

5) システマティックレビューのまとめ

(1) 益のまとめ

7 POLO 試験(5)ではプラチナ感受性転移性 *gBRCA* PV 陽性膀胱癌に対するオラパリブ維持療法はプラ
8 セボと比較し無増悪生存期間を有意に延長した。全生存期間では統計学的に有意差を示せなかったが、
9 3年生存割合はプラセボ群より良好であった(6)。またオラパリブは内服薬で利便性も高く、有害事象
10 も管理可能であり、明らかな QOL 低下は認めないことを考慮すると、同対象に対する治療選択肢が増
11 えると言う観点からも臨床的意義は十分にあると考えられる。

(2) 害のまとめ

14 POLO 試験において Grade 3 以上の有害事象発生割合はオラパリブ群で 40%、プラセボ群で 23%で
15 あったが、中止を要する有害事象の発生割合は両群ともに高くはなく、管理可能と考えられる。

16 コストに関する海外からの報告の結果を本邦におけるオラパリブ維持療法の費用対効果に外挿する
17 ことは困難である。オラパリブ維持療法による QOL に関する報告は、評価方法が異なり一定の見解を
18 示しにくい、QOL を明らかに損なうという報告はなかった。

6) 推奨決定会議における協議と投票の結果

21 本 CQ の推奨決定会議参加対象委員 10 名の内訳は、乳癌領域医師 2 名、遺伝領域医師 2 名、遺伝看
22 護専門看護師 1 名、認定遺伝カウンセラー 2 名、患者・市民 3 名であった。

23 推奨決定会議の運営にあたっては、事前に資料を供覧し、参加対象委員全員が EtD フレームワーク
24 を記入して意見を提示したうえで、当日の議論を行った。推奨決定会議には参加対象委員のうち、10
25 名が参加した。

(1) この CQ の優先度

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	分からない
		1	9		

28 遺伝性腫瘍のガイドラインで治療法に関する CQ の優先度という観点では優先度がわからない、と
29 という意見があったが、最終的な voting では上記の結果であった。

(2) 介入の望ましい効果

わずか	小さい	中	大きい	さまざま	分からない
		4	6		

32 PFS の延長のみ示された点について、クロスオーバーの影響なども加味して、議論された。

1 また、POLO 試験に日本人が入っていない点も議論された。実際に国際共同試験で日本が参加してい
2 てもごく少数例で、有効性のサブ解析では十分な情報になりえないこともあるが、日本人で毒性プロ
3 ファイルが異なる可能性もある。膀胱癌におけるオラパリブについては日本人のブリッジングスタディ
4 も行われないうまま承認されたが、日常診療で特に日本人に特定の有害事象が多いという情報は今のと
5 ころは聞いていない

6

7 (3) 介入の望ましくない効果

大きい	中	小さい	わずか	さまざま	分からない
	1	9			

8 有害事象が 40%という点は気になるという声もあった。二次発がんについては大きな問題にならない
9 と考えられた。有害事象については膀胱癌の進行が速い病状を考えると、無治療は考えにくく、オラ
10 パリブを使わない場合の代替としては細胞障害性薬剤での維持療法となることも考慮に入れる必要が
11 ある点を共有された。

12

13 (4) エビデンスの確実性

非常に弱	弱	中	強	採用研究なし
		9	1	

14 全生存期間の延長効果は示されていない。無増悪生存期間がプライマリーエンドポイント。臨床研
15 究としてエビデンスを示すプロセスとしてはランダム化比較試験が行われているという点で、（少なく
16 とも無増悪生存期間については）エビデンスの確実性は強いと考えられる。全生存期間の延長効果が
17 示されていないことやほかのメタアナリシスなど豊富な情報があるわけではないことなど総合的に加
18 味すると、中と判断した委員も多かった。

19

20 (5) 患者の価値観

重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし
	6	4	

21 生命予後のみならず、QOL、費用なども加味されるだろうから、重要な不確実性またはばらつきの
22 可能性もあると考えるご意見もあった。膀胱癌診療の現場でも、あくまで無増悪生存期間である・細胞
23 障害性薬剤継続をコントロールとしているわけではない点などもあり、エビデンスの受け取り方への
24 慎重論は確かにある。主要アウトカム（全生存期間、無増悪生存期間、有害事象、コスト）について
25 の価値観のばらつきを「重要な」と判断すべきか、QOL なども含めたものなのか、などについても質
26 問あり。主要なアウトカム以外も議論され、配慮されることは問題ない。

27

28

29

1 (6) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	わからない
			9	1		

2 治療選択肢が少ない膵癌で無増悪生存延長効果が有意という点、有害事象が許容範囲であろうこと
3 などからおそらく介入が有意と判断した、といった意見が多かった。

4

5 (7) 費用対効果

比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
			8	1	1	

6 海外では費用対効果の報告が3編あり。無増悪生存期間における ICUR が算出されており、費用
7 対効果ありが2編、なしが1編。ただし、プラセボと比較した場合の話である。日常診療では細胞障
8 害性薬剤継続との比較になる点なども考慮の必要あり。

9

10 (8) 容認性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	わからない
		5	5		

11 QOL について特に下げていないという情報も含め、容認性はある、もしくはおそらくある、という
12 意見であった。

13

14 (9) 実行可能性

いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	さまざま	わからない
		4	6		

15 遺伝診療との協力体制が必要な点などから「おそらく、はい」を選択したというご意見も見られた。
16 膵がん領域でも遺伝性疾患の診療の重要性について広く認知されてきているという情報共有も行われ
17 た。

18

19 (10) 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	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	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			10	

20 遺伝外来が重要な案件はすべて（遺伝外来に関する）条件付きの・・・とするのか、特に薬剤の推奨
21 度は高いが、遺伝外来への紹介が条件、という場合には「条件付きの推奨」とするのか、という点が
22 議論された。この点はガイドライン全体のポリシーとして議論を続けるとして、膵癌では細胞傷害性
23 薬剤を継続する維持療法も選択肢になりうるなか、プラセボコントロールでのエビデンスである点な
24 どもあり、薬剤の推奨度自体も含め、条件付き、という点はいずれにしても妥当なのではないか、と

1 いう意見もあった。

2

3 7) 関連ガイドラインにおける記載

4 (国内) 膵癌診療ガイドラインでは、CQ「CQ. 生殖細胞系列 *BRCA1/2* の病的バリエーションを保有す
5 る膵癌に対して化学療法は何が推奨されるか？」に対し、下記のステートメントが提示されている。

6 1) プラチナレジメンによる化学療法を提案する。

7 [推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

8 2) プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対してオラパリ
9 ブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。

10 [推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

11 3) プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた局所進行切除不能膵癌患者に対してオラパリ
12 ブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。

13 [推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

14

15 (海外) NCCN ガイドラインでは Metastatic Disease (Maintenance Therapy) として、プラチナベ
16 ースの化学療法の維持化学療法として Olaparib が only for germline *BRCA1/2* mutations という但し書
17 きの上で、preferred regimens の欄に明記されている。

18 ESMO Guidelineでは下記の記載がなされている。Olaparib maintenance treatment is an option for
19 patients with a *gBRCA1/2* variant whose disease is stable or responsive to platinum-based ChT [I, B;
20 ESMOMCBS v1.1 score: 2; ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) score:
21 I-A].

22

23 8) 今後の課題

24 (1) 研究課題

25 オラパリブが全生存期間の延長に寄与しているか、については POLO 試験では示されていないため、
26 今後評価が望まれる課題である。また、POLO 試験で示されたのはプラチナレジメン後の維持療法と
27 しての治療効果であるが、維持療法としてではなく、PARP 阻害薬自体の治療薬としての有効性につ
28 いても今後の課題といえる。また、膵癌における PARP 阻害薬の耐性機序、耐性克服のための治療法
29 開発なども今後の課題である。

30

31 (2) モニタリング

32 今回の S R の結果では、*gBRCA* PV を有するプラチナ感受性切除不能膵癌に対する維持療法として
33 の PARP 阻害薬の「全生存期間」に関する報告は限定的だった。また、POLO 試験に日本人が参加し
34 ていない点、費用対効果についても複数の報告はあるが欧米と中国での報告のみであり、本邦との医
35 療制度が異なるため結果を適応することは難しいことから日本人の情報は限定的と考えられた。この
36 点に関しは更なるモニタリングが必要と思われる。患者 (利用者) に対する遺伝外来への案内や実施

1 施設に関する情報整備，臨床医の遺伝性腫瘍にまつわる適切な対応方法の習得も必要と思われる。

9) 外部評価結果の反映

パブリックコメント・外部評価後に記載予定

【主な検索キーワード】

Genetic test, Germline, Pathogenic variant, Pancreatic cancer, High-risk cohort, General cohort, ゲノム検査, 生殖細胞系列, 病的バリエーション, 膵癌, 高リスクコホート, 通常リスクコホート

【参考文献】

1. Golan T, Kindler HL, Park JO, Reni M, Macarulla T, Hammel P, et al. Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1442-54. Epub 2020/02/20. doi: 10.1200/jco.19.01890. PubMed PMID: 32073954.
2. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncology*. 2022;8(6):871-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0476.
3. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1132-8. Epub 2014/07/30. doi: 10.1038/bjc.2014.418. PubMed PMID: 25072261; PubMed Central PMCID: PMC4453851.
4. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, Spada F, Cella CA, Laffi A, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2019;80:101895. Epub 2019/09/23. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101895. PubMed PMID: 31542591.
5. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-27. Epub 2019/06/04. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. PubMed PMID: 31157963; PubMed Central PMCID: PMC6810605.
6. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-39. Epub 2022/07/15. doi: 10.1200/jco.21.01604. PubMed PMID: 35834777; PubMed Central PMCID: PMC6810476 MAINTENANCE OLAPARIB VERSUS PLACEBO FOR GERMLINE BRCA-MUTATED METASTATIC PANCREATIC CANCER: The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated unless otherwise noted. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/rwc or ascopubs.org/jco/authors/author-center. Open Payments is a public database containing information reported by companies about payments made to US-

- 1 licensed physicians (Open Payments). Talia Golan Honoraria: MSD, AstraZeneca/MedImmune, AbbVie, BioLineRx
2 Consulting or Advisory Role: AbbVie, AstraZeneca Speakers' Bureau: AstraZeneca, MSD Oncology Research
3 Funding: AstraZeneca (Inst), MSD (Inst) No other potential conflicts of interest were reported.
- 4 7. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II Study of Maintenance
5 Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic
6 Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2497-505. Epub 2021/05/11. doi:
7 10.1200/jco.21.00003. PubMed PMID: 33970687.
- 8 8. Li N, Zheng H, Huang Y, Zheng B, Cai H, Liu M. Cost-Effectiveness Analysis of Olaparib Maintenance Treatment
9 for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *Front Pharmacol*. 2021;12:632818. Epub 2021/05/08.
10 doi: 10.3389/fphar.2021.632818. PubMed PMID: 33959007; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8096350.
- 11 9. Wu B, Shi L. Cost-Effectiveness of Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic
12 Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(11):1528-36. Epub 2020/11/06. doi: 10.6004/jnccn.2020.7587. PubMed
13 PMID: 33152708.
- 14 10. Zhan M, Zheng H, Yang Y, He Z, Xu T, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Olaparib in Patients with
15 Metastatic Pancreatic Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation Based on the POLO Trial. *Cancer Manag Res*.
16 2020;12:12919-26. Epub 2020/12/29. doi: 10.2147/cmar.S283169. PubMed PMID: 33364840; PubMed Central
17 PMCID: PMCPCMC7751318.
- 18 11. Amin S, Joo S, Nolte S, Yoo HK, Patel N, Byrnes HF, et al. Health-related quality of life scores of metastatic
19 pancreatic cancer patients responsive to first line chemotherapy compared to newly derived EORTC QLQ-C30
20 reference values. *BMC Cancer*. 2022;22(1):563. Epub 2022/05/21. doi: 10.1186/s12885-022-09661-7. PubMed
21 PMID: 35596182; PubMed Central PMCID: PMCPCMC9123808.
- 22 12. Hammel P, Kindler HL, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Health-related quality of life in patients
23 with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. *Ann Oncol*.
24 2019;30(12):1959-68. Epub 2019/09/29. doi: 10.1093/annonc/mdz406. PubMed PMID: 31562758; PubMed
25 Central PMCID: PMCPCMC6938600.
- 26 13. Kindler HL, Yoo HK, Hettle R, Cui KY, Joo S, Locker GY, et al. Patient-centered outcomes in the POLO study of
27 active maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *Cancer*. 2023;129(9):1411-8.
28 Epub 2023/02/23. doi: 10.1002/cncr.34610. PubMed PMID: 36811344.

29

30 【参考資料】

31 文献検索式・エビデンス総体評価シート・S R レポート・Evidenze to deision フレームワーク (ホー
32 ムページに掲載予定)

33

II-6. 皮膚癌領域

1 皮膚癌 BQ1

2 *BRCA* 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？

3 4 ◎ステートメント

5 *BRCA* 病的バリエーション保持者の悪性黒色腫発症リスクに関しては *BRCA2* において発症リスクが高まるこ
6 とが示唆されるものの、定期的な皮膚のサーベイランスを推奨するものではない。日本人におけるエ
7 ビデンスが不足しているため、今後更なる検討が望まれる。

8 9 ◎背景

10 *BRCA* 病的バリエーションの保持者は乳癌、卵巣癌以外の癌の発症リスクも高まることが知られている。
11 皮膚癌の中では悪性黒色腫が最も多く研究されており、本 BQ では *BRCA* 病的バリエーション保持者の悪
12 性黒色腫発症リスクに関して検討した。

13 14 ◎解説

15 Mersch らは、*BRCA1* および *BRCA2* 病的バリエーションを保持する乳癌・卵巣癌患者およびその家族
16 993 人を対象として、他の悪性腫瘍の合併を後方視的に調べる手法で、*BRCA1* の病的バリエーション保持
17 者の悪性黒色腫発生リスクが高い傾向があると報告している¹⁾。同様に *BRCA2* の病的バリエーション保持
18 者およびその家族 3728 名における研究では、前立腺癌、膵癌、胆嚢・胆道癌、胃癌とともに悪性黒色
19 腫の発生リスクが高くなること (RR 2.58; CI 1.28-5.17) が示されている²⁾。皮膚ではないが、*BRCA2*
20 病的バリエーション保持者においてブドウ膜黒色腫との発症リスクが高くなるとの報告もみられる^{3, 4)}。し
21 かし、*BRCA1* に関してはその他の研究では悪性黒色腫との関連は否定されており^{5, 6, 7, 8, 9)}、*BRCA2* に
22 においてもその後の複数の研究で悪性黒色腫の発生リスクとの関連は示されていない^{9, 10)}。

23 Debniak らは 627 人のポーランド人悪性黒色腫患者における *BRCA* の変異を調べ、*BRCA2*-N991D
24 バリエーション (benign) の保持者が健常対象者と比べ有意に多かったと報告している¹¹⁾。同様にイスラ
25 エル人ぶどう膜黒色腫患者 143 人中 4 人に *BRCA2* 6174 delT が見出されたことから両者の関連も示唆
26 されているが¹²⁾、385 人のぶどう膜悪性黒色腫においては VUS が 1 例のみしかみられなかったとの報
27 告もある¹³⁾。

28 このように *BRCA* 病的バリエーション保持者の悪性黒色腫発症リスクに関する研究は結果が一定せず、
29 Gumaste らのレビューでも *BRCA1* に関しては関連を裏付けるエビデンスはない、*BRCA2* に関しては
30 エビデンスが不十分であるとしており¹⁴⁾、2022 年のメタアナリシスも両者の間に関連はないと結論付
31 けている¹⁵⁾。

32 一方、これらの研究は殆どが欧米人を対象としたものであり、欧米人には少ない末端部黒子型悪性
33 黒色腫が多い日本人にその結果をそのまま適用できない可能性がある。日本人における同様の研究は
34 未だ少ないが、最近 Minoura ら¹⁶⁾⁶⁾は *BRCA1/2* の病的バリエーションを有する 123 例の乳癌患者の家族
35 歴を調査し、*BRCA1/2* 野生型の乳癌患者の家族歴と比べたところ、*BRCA1/2* の病的バリエーションを有

1 する患者の家族歴における皮膚癌の数が有意に高かったと報告している (RR 5.06; CI 1.27-20.20)。但
2 し、皮膚癌に悪性黒色腫が含まれているかは不明である。

3 これらの知見を総合すると *BRCA* 病的バリエーション保持者において悪性黒色腫の発生リスクが高くな
4 る可能性はあるものの、明確な関連性は示されておらず、現時点で *BRCA* 病的バリエーション保持者に対
5 して悪性黒色腫の定期的サーベイランスを積極的に推奨するものではない。しかし、皮膚癌の検診は
6 一般的にダーモスコピーを用い、非侵襲的で経済的にも患者負担が極めて少ない方法で行われる。患
7 者の不安を軽減する効果も期待されるので、必要に応じて皮膚がん検診を行える環境整備は必要であ
8 る。更に、両者の関連性を明らかにするために、日本人におけるゲノムデータを用いた研究が望ま
9 れる。

10

11 【キーワード】

12 *BRCA2*, *BRCA1*, melanoma, patient preference, patient satisfaction, skin cancer

13

14 【参考文献】

- 15 1) Mersch J, Jackson MA, Park M et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and
16 ovarian. *Cancer* 2015; 121: 269-275.
- 17 2) Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-1316.
- 18 3) Moran A, O'Hara C, Khan S et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2
19 mutations. *Fam Cancer* 2012; 11: 235-242.
- 20 4) Easton DF, Steele L, Fields P et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome
21 13q12-13. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 120-128.
- 22 5) Ford D, Easton DF, Bishop DT et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage
23 Consortium. *Lancet* 1994; 343: 692-695.
- 24 6) Johannsson O, Loman N, Moller T et al. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2
25 germline mutation carriers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1248-1257.
- 26 7) Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer*
27 *Inst* 2002; 94: 1358-1365.
- 28 8) Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk
29 evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1365-1372.
- 30 9) Schlebush CM, Dreyer G, Sluiter MD et al. Cancer prevalence in 129 breast-ovarian cancer families tested for
31 BRCA1 and BRCA2 mutations. *S Afr Med J* 2010; 100: 113-117.
- 32 10) van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other
33 than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42: 711-719.
- 34 11) Debniak T, Scott RJ, Gorski B et al. Common variants of DNA repair genes and malignant melanoma. *Eur J Cancer*
35 2008; 44: 110-114.
- 36 12) Iscovich J, Abdulrazik M, Cour C et al. Prevalence of the BRCA2 6174 del T mutation in Israeli uveal melanoma
37 patients. *Int J Cancer* 2002; 98: 42-44.
- 38 13) Hearle N, Damato BE, Humphreys J et al. Contribution of germline mutations in BRCA2, P16(INK4A), P14(ARF)
39 and P15 to uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 458-462.
- 40 14) Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM et al. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol* 2015;
41 172: 1498-1506.

- 1 15) Lee YC, Lee YL, Li CY. BRCA Genes and Related Cancers: A Meta-Analysis from Epidemiological Cohort Studies.
2 Medicina (Kaunas) 2021; 57
- 3 16) Minoura Y, Takahashi M, Maeda H et al. Significance of prostate/pancreatic/skin cancer family history for detecting
4 BRCA2 pathogenic variant carriers among patients with breast cancer. Breast Cancer 2022; 29: 808-813.
5

1
2
3
4
5
6

利益相反状況の開示

準備中

***** 以下余白 *****