

特集：新しい時代の医療を拓くー診断と治療法の最前線ー**遺伝性乳癌とゲノム医療について**

森本雅美, 竹原恵美, 笹 聡一郎, 青山万理子, 井上寛章,
鳥羽博明, 武知浩和, 丹黒 章

徳島大学大学院医歯薬学研究部胸部・内分泌・腫瘍外科

(令和元年10月30日受付) (令和元年11月11日受理)

遺伝性乳癌卵巣癌症候群は全乳癌の約5%を占める、常染色体優性の遺伝性腫瘍である。原因遺伝子として、DNA 損傷修復遺伝子である BRCA1 と BRCA2 が同定されており、乳癌や卵巣癌だけでなく、男性乳癌、膵臓癌、前立腺癌などを発症しやすいことが知られている。HBOC と診断された場合は、悪性腫瘍に対する適切な検診と予防が必要である。ハイリスクの乳癌検診には乳房 MRI 検査が有用とされている。乳癌および卵巣癌の発症に対しては予防手術が効果的であり、リスク低減卵管卵巣摘出術は乳癌と卵巣癌による死亡率を低下させ、乳癌術後患者の対側リスク低減乳房切除術は全生存率を改善することが報告されている。

疾患の概要

日本では、乳癌の罹患率、死亡率は増加傾向にあり、2017年の乳がんの年間推計罹患患者数は約9万人である。全乳癌の約10%が遺伝性乳癌と考えられ、その半数は、BRCA1あるいはBRCA2の生殖細胞系列に病的バリエーションを有する遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) であることが知られている¹⁾。

BRCA1, BRCA2の生殖細胞系列に病的バリエーションを有すると、乳癌や卵巣癌を高率に発症するだけでなく、特にBRCA2においては、前立腺癌、膵臓癌、男性乳癌を発症しやすいことが知られている。

HBOCのみならず遺伝性腫瘍は、生殖細胞系列の変異に起因するため、複数の診療科の連携が必要となる。各医療スタッフは、患者本人のがん治療だけでなく、家族・血縁者も含めたマネジメントを行えるよう十分な知識を得ることが重要となる。

HBOC の診断

HBOC の確定診断は、末梢血の白血球ゲノムを対象とした遺伝学的検査によって行う。現時点では自費診療であり、当院での価格は約20万円に設定されている。

BRCA1/2の遺伝学的検査を行う基準として、NCCN ガイドライン(2019 ver. 3) を改変したものが利用されることが多い(表1)²⁾。

遺伝性乳癌の発症にはBRCA1/2以外の遺伝子に病的バリエーションが認められることが知られている³⁾。実際の診療ではBRCA1/2以外の遺伝子も意識することが重要であり、多数の遺伝子群を一度に解析する遺伝子パネル検査も有用である。

原因遺伝子・遺伝形式

遺伝性乳癌卵巣癌症候群は常染色体優性の遺伝形式を示し、原因遺伝子であるBRCA1/2遺伝子は癌抑制遺伝子に分類され、DNA 損傷修復遺伝子と呼ばれる⁴⁾。BRCA1は17番染色体長腕に位置する約100kbの遺伝子で24個のエクソンから構成されている⁵⁾。1863個のアミノ酸をコードしており、その遺伝子産物はDNA 2本鎖切断における相同組み換え修復や遺伝子の発現調節機能をもつ⁶⁾。BRCA2は13番染色体長腕に位置し、約70kbで24個のエクソンから構成される⁷⁾。遺伝子産物は3418個のアミノ酸をコードする蛋白質で、DNA 2本鎖切断に対する相同組み換え修復機能を有する⁶⁾。BRCA1/2遺伝子に変異が起り、癌抑制遺伝子に不活化が生じると細胞の正常な状態を維持できず癌化が起こる原因となる。

表1 BRCA1/2遺伝学的検査基準

家系員にBRCA1/2の病的バリエントが認められている	
本人が乳癌(DCISを含む)で、以下の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・ 診断時の年齢\leq45歳 ・ 診断時の年齢が46-50歳で <ul style="list-style-type: none"> ① 原発性乳癌(年齢に関わらず) ② 近親者¹⁾1名以上に乳癌 ③ 近親者¹⁾1名以上に前立腺癌(グリソンスコア\geq7) ④ 家族歴の詳細不明 ・ 診断時の年齢\leq60歳で <ul style="list-style-type: none"> ① トリプルネガティブタイプ乳癌 ・ 診断時の年齢問わず <ul style="list-style-type: none"> ① 近親者¹⁾1名以上に、\leq50歳乳癌あるいは卵巣癌²⁾あるいは男性乳癌あるいは転移性前立腺癌³⁾あるいは膀胱癌 ② 本人と近親者¹⁾で、さらに2つ以上の乳癌 	1)近親者：第1-3度近親者 2)卵巣癌：卵管癌・腹膜癌を含む、上皮性・非粘液性のものをさす 3)転移性前立腺癌：生検や画像により診断されたものをさす
本人が卵巣癌²⁾	
本人が男性乳癌	
本人が膀胱癌	
本人が転移性前立腺癌³⁾	
本人が前立腺癌(グリソンスコア\geq7)で <ul style="list-style-type: none"> ・ 近親者¹⁾1名以上に、卵巣癌²⁾あるいは膀胱癌あるいは転移性前立腺癌³⁾(以上は年齢不問)あるいは\leq50歳乳癌 ・ 近親者¹⁾2名以上に、乳癌(年齢不問)あるいは前立腺癌 	
腫瘍組織(部位不問)からBRCA1/2の病的バリエントが検出されている	
家族歴に関係なくBRCA関連癌に罹患し、治療のため遺伝学的検査が有用である	
本人は上記基準を満たさないが、家系員が上記の基準を満たす(未発症者の検査結果の解釈には限界があることを理解してもらう)	

(文献2より引用、一部改変)

HBOC の症状・病歴

《乳癌》

BRCA1/2遺伝子に病的バリエントを有している場合、80歳までに乳癌に罹患する累積リスクは、BRCA1変異陽性で80%、BRCA2変異陽性で69%と非常に高率となる。さらに片側乳癌術後20年間に対側乳癌を発症するリスクは、BRCA1で40%、BRCA2で26%と報告されている⁸⁾。

生物学的な特徴としては、BRCA1変異陽性では Triple negative 乳癌の割合が高く、BRCA2変異陽性ではホルモン受容体陽性乳癌の割合が高いことが知られている。

《卵巣癌》

日本人の卵巣癌の生涯発症リスクは約1%であるが、HBOCにおいては、80歳までに卵巣癌を発症する累積リスクは、BRCA1で44%、BRCA2で17%と報告されており、高率に卵巣癌を発症する⁸⁾。

BRCA1/2遺伝子に生殖細胞変異を有する女性の卵巣上皮悪性腫瘍では、漿液性腺癌の割合が高く63-100%を占める⁹⁻¹¹⁾。BRCA 遺伝子変異とプラチナ製剤感受性との関連が注目されており、BRCA 変異陽性卵巣癌はプラチナ製剤への感受性が高く、予後が良いとの報告もある^{12,13)}。

《前立腺癌・膀胱癌・男性乳癌》

一般男性と比較すると、BRCA2変異陽性の男性は、前立腺癌、膀胱癌ともにリスクが高いことが知られている¹⁴⁾。

BRCA 遺伝子に病的バリエントを有する男性は、バリエントを持たない男性と比較して、グリソンスコア \geq 8、リンパ節転移と遠隔転移を有する頻度が高い、高悪性度の前立腺癌が多いことがわかっている¹⁵⁾。

一般男性が80歳までに膀胱癌を発症する累積リスクは1.2%であるが、BRCA2変異陽性男性では2-5%であり、一般男性と比べて高率であることが報告されてい

る¹⁶⁾。

男性乳癌の生涯発症リスクは、BRCA1病的変異では1.2%、BRCA2病的変異では7-8%であり¹⁶⁻¹⁸⁾、BRCA変異陽性の女性と比較するとリスクは低い。しかし、一般男性の乳癌罹患率は女性患者の約0.5%と頻度が低いことを考慮すると、BRCA 遺伝子との関連が予想される¹⁹⁾。

治療

HBOCと診断された患者に対する、放射線治療を必要とする乳房温存療法の安全性、有効性を検討したランダム化比較試験はない。BRCA 変異陽性患者を対象にした後ろ向き研究において、乳房温存療法と乳房切除術を比較した場合、同側・対側乳癌の発症リスクや生存率への影響に関するエビデンスは乏しい²⁰⁾。一方、乳房温存療法で放射線治療を施行した後の乳房再建では、皮膚血流が悪く感染など合併症のリスクが高くなることが知られている。術前にBRCA 変異陽性とわかっている患者に治療方針を説明する際には、温存乳房内再発や放射

線治療後の再建のリスクについて、十分説明を行う必要がある。

PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 阻害剤であるオラパリブは「がん化学療法歴のあるBRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌」に対して、無再発生存期間を有意に延長し²¹⁾、本邦では2018年7月に保険適応となった。正常細胞においては、一本鎖DNA切断はPARPによって修復されるが、PARPが機能しない場合は、二本鎖DNA切断を修復する相同組み換え修復機構により修復がなされる。一方、二本鎖DNA修復機構が機能しないBRCA 変異陽性細胞では、オラパリブが一本鎖DNA修復も阻害することで、合成致死を誘導し効果を発揮する。オラパリブの処方、コンパニオン診断であるBRCAAnalysis[®]診断システムによって、BRCA 遺伝子変異の確認が必要である。

オラパリブは卵巣癌領域では、2018年1月に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」として、2019年6月に「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」として保険適応となっている。

表2 検診と予防

女性編	
乳房の検診と予防	<ul style="list-style-type: none"> 18歳から、乳房の自己検診を行う 25歳から、医療機関で半年～1年に1回の頻度で問診・視触診を受ける 25-29歳あるいは家族が乳癌を発症した最も早い年齢から、1年に1回の頻度でMRI検査(MRI検査ができなければマンモグラフィ検査)を行う 30-75歳では、1年に1回のMRI検査とマンモグラフィ検査を行う(トモシンセシス併用を考慮) 75歳以上では、個別に対応 乳癌治療後は、残っている乳房組織に対して1年に1回のMRI検査とマンモグラフィ検査を継続する 「リスク低減手術」(乳癌のリスクを下げるために、癌を発症する前に乳房を切除する手術)について検討し、担当医と話し合う
卵巣の検診と予防	<ul style="list-style-type: none"> 「リスク低減手術」(卵巣癌のリスクを下げるために、癌を発症する前に左右両方の卵巣および卵管を切除する手術)が、出産を終えて理想的には35-40歳の間で推奨されるが、BRCA2遺伝子に変異のある人は40-45歳まで延期してもよい 手術を選択しない場合は、婦人科の医師に相談し、半年に1回の頻度で経膈超音波検査、腫瘍マーカー(血液検査)を考慮する:30-35歳から、または家族で最初に卵巣癌と診断された人の発症年齢の5-10歳早くから開始する
男性編	
	<ul style="list-style-type: none"> 35歳から乳房の自己検診を行う 35歳から乳房について医療機関で1年に1回の頻度で問診・視触診を受ける BRCA2遺伝子に変異のある人は、40歳から、前立腺癌の検診を受けることを推奨する BRCA1遺伝子に変異のある人は、40歳から、前立腺癌の検診を受けることを担当医と話し合う
	<ul style="list-style-type: none"> 男女とも、膀胱・黒色腫については、家族歴あるいは希望に応じ、検診を受けることについて担当医と話し合う

(文献2より引用、一部改変)

検診と予防

一般的に乳癌術後の経過観察として有用とされているのは視触診とマンモグラフィのみで、他の画像検査や血液検査は生存率や無再発生存率に差はないとされている²²⁾。BRCAに変異を有する場合は、定期的な経過観察に加えて、年1回の乳房MRIが推奨される²³⁾。乳癌既発症および未発症のHBOC患者において推奨される検診について、表2²⁾に示す。

予防手術

乳癌および卵巣癌の発症に対しては予防手術が効果的であることがわかっている。現時点では、わが国ではリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy:RRSO)、リスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy:RRM) はともに、異常所見を認めない臓器を切除することになるため自費診療となる。RRSOは乳癌と卵巣癌による死亡率を低下させること²⁴⁾、70歳までの全死亡率を低下させること²⁵⁾が示された。RRMについては、乳癌術後患者の対側乳房を切除する対側リスク低減乳房切除術 (contralateral risk reducing mastectomy:CRRM) は全生存率を改善することが報告された²⁶⁾。

現在、乳癌既発症患者での、RRSOや乳房再建を含めたCRRMの保険適用について中央社会保険医療協議会で検討中である。

おわりに

遺伝性乳癌の発症と関連する遺伝子はBRCA以外にも複数あることが知られている。2019年5月には中央社会保険医療協議会総会は、多数の遺伝子を同時に調べる検査である遺伝子パネル検査を保険適用とすることを了承しており、HBOC以外の遺伝性腫瘍についても理解を深める必要がある。

文 献

- 1) Ford, D., Easton, D. F., Stratton, M., Narod, S., *et al.* : Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.*, Mar., 62(3) : 676-89, 1998
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]) genetic/familial high-risk assessment : breast and ovarian, version 3. 2019
- 3) Momozawa, Y., Iwasaki, Y., Parsons, M. T., Kamatani, Y., *et al.* : Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun.*, Oct 4., 9(1) : 4083-4089, 2018
- 4) Kinzler, K. W., Vogelstein, B. : Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature.*, Apr 24., 386(6627) : 761-763, 1997
- 5) Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., *et al.* : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.*, Oct 7., 266(5182) : 66-71, 1994
- 6) 太田智彦 : RCA 遺伝子異常と標的治療. *がん分子標的治療*, 8(2) : 122-127, 2010
- 7) Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., *et al.* : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.*, Dec 21-28., 378(6559) : 789-92, 1995
- 8) Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., *et al.* : Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.*, Jun 20., 317(23) : 2402-2416, 2017
- 9) Shaw, P. A., McLaughlin, J. R., Zweemer, R. P., Narod, S. A., *et al.* : Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol.*, Oct., 21(4) : 407-11, 2002
- 10) Werness, B. A., Ramus, S. J., DiCioccio, R. A., Whittemore, A. S., *et al.* : Histopathology, FIGO stage, and BRCA mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol.*, Jan., 23(1) : 29-34, 2004
- 11) Pal, T., Permuth-Wey, J., Betts, J. A., Krischer, J. P., *et al.* : BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer.*, Dec 15., 104(12) : 2807-2816, 2005
- 12) Cass, I., Baldwin, R. L., Varkey, T., Moslehi, R., *et al.* : Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer.*, May 1., 97(9) : 2187-2195,

2003

- 13) Tan, D. S., Rothermundt, C., Thomas, K., Bancroft, E., *et al.*: "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.*, Dec 1., **26**(34) :5530-5536, 2008
- 14) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* Aug 4., **91**(15) : 1310-1306, 1999
- 15) Castro, E., Goh, C., Olmos, D., Saunders, E., *et al.*: Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.*, May 10., **31**(14) : 1748-57, 2013
- 16) Liede, A., Karlan, B. Y., Narod, S. A.: Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol.*, Feb 15., **22**(4) : 735-742, 2004
- 17) Tai, Y. C., Domchek, S., Parmigiani, G., Chen, S.: Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.*, Dec 5., **99**(23) : 1811-1814, 2007
- 18) Brinton, L. A., Richesson, D. A., Gierach, G. L., Lacey, J.V. Jr., *et al.*: Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, Oct 15., **100**(20) : 1477-1481, 2008
- 19) 日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査報告 2004年次症例から2015年次症例－確定版－
- 20) Hallam, S., Govindarajulu, S., Hockett, B., Bahl, A.: BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*., Sep., **27**(9) : 527-535, 2015
- 21) Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., *et al.*: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.*, Aug 10., **377**(6) : 523-533, 2017
- 22) Rojas, M. P., Telaro, E., Russo, A., Moschetti, I., *et al.*: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, Jan 25., (1) : CD001768. , 2005
- 23) Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., *et al.*: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.*, Mar-Apr., **57**(2) : 75-89, 2007
- 24) Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., *et al.*: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.*, Sep 1., **304**(9) : 967-75, 2010
- 25) Finch, A. P., Lubinski, J., Møller, P., Singer, C. F., *et al.*: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.*, May 20., **32**(15) : 1547-53, 2014
- 26) Heemskerk-Gerritsen, B. A., Rookus, M. A., Aalfs, C. M., Ausems, M. G., *et al.*: Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.*, Feb 1., **136**(3) : 668-77, 2015

Hereditary breast cancer

Masami Morimoto, Emi Takehara, Soichiro Sasa, Mariko Aoyama, Hiroaki Inoue, Hiroaki Toba, Hirokazu Takechi, and Akira Tangoku

Department of Thoracic, Endocrine surgery and Oncology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome is an autosomal dominant genetic disease, which represents about 5% of all breast cancers. The pathogenic mutations in the BRCA 1/2 genes involved in DNA repair pathway are known to be associated with an increased risk of not only breast cancer and ovarian cancer but also prostate cancer, pancreatic cancer and male breast cancer. The risk reduction management is required for BRCA mutation-positive patients. The surveillance using breast magnetic resonance imaging (MRI) is recommended for early detection of breast cancer in HBOC patients. Furthermore, it has been reported that risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) reduces mortality caused by breast cancer and ovarian cancer, and contralateral risk-reducing mastectomy (CRRM) improves the overall survival in postoperative breast cancer patients.

Key words : HBOC, BRCA, RRSO, CRRM