

症例報告

12年の間隔で異時性両側性乳癌を生じたBRCA1生殖細胞系列病的バリエントを有するHBOCの1例

大野博貴¹, 山崎民大¹, 古賀麻希子^{1, 2}, 荒木八雲¹, 宅島美紀¹, 鈴木崇文¹, 瀧端康博¹, 永生高広¹, 津田 均², 岸 庸二¹

防医大誌 (2024) 49 (3) : 80–85

要旨： 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC) はBRCA1あるいはBRCA2生殖細胞系列病的バリエント (*gBRCA1/2 m*) によ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、常染色体顕性遺伝形式を示す。しばしば乳癌の若年発症を来し、対側乳癌の発症リスクも極めて高率である。今回我々は、異時性両側性乳癌の術後に行った遺伝学的検査で*gBRCA1 m*を認めた1例を経験したので報告する。症例は60歳女性。48歳時に左乳癌に対して左乳房部分切除術+センチネルリンパ節生検 (SLNB) が施行され、病理診断は、浸潤性乳管癌・腺管形成型、ホルモン受容体陰性、HER2スコア0、pT1cN0M0、pStage Iであった。術後補助化学療法 (EC 4コース, wPTX 12コース)、残存乳房照射 (50 Gy) を完遂した。以降年1回、視触診およびマンモグラフィにて経過観察していたが、12年目 (60歳時) に右乳癌と診断された。右乳房全切除術+SLNBが施行され、病理診断は、浸潤性乳管癌・硬性型、ホルモン受容体陰性、HER2スコア0、pT1bN0M0、pStage Iであった。右乳癌術後補助化学療法 (EC 4コース, DTX 4コース) を実施し、術後3年経過時点で再発を認めない。化学療法終了時点で母方叔母の膀胱癌発症を契機にBRCA遺伝学的検査を希望し、BRACAnalysis[®]にて*gBRCA1 m*を認めた。その後、腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術を受けたが、左残存乳房切除は患者追加手術の同意が得られていない。生殖細胞系列の変異を検索するため家系内の多くの人々を含めた包括的ケア、ならびに患者に寄り添った遺伝カウンセリングが*gBRCA1/2 m*の発見率を高め、ひいては対側乳癌、卵巣癌を始めとしたBRCA1/2関連原発癌に対するリスク低減対策や早期診断早期治療につながるため、複数の診療科や遺伝子診療部の援助などを含めた病院全体での診療体制の構築が必用であると考えられた。

索引用語： 乳癌 / HBOC / BRCA1/2遺伝子 / 異時性両側性乳癌 / 乳房部分切除術

緒言

乳癌の約5-10%は遺伝性と考えられており、その約半数はBRCA1もしくはBRCA2遺伝子における生殖細胞系列病的バリエント (以下*gBRCA1/2 m*) を保持し、常染色体顕性遺伝形式を示す狭義の遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary

breast and ovarian cancer syndrome : 以下HBOC) 患者と考えられている^{1, 2)}。*gBRCA1/2 m*保持女性の乳癌累積発症リスクは70歳までにそれぞれ57%, 49%と非常に高率であり、しばしば乳癌の若年発症を来す³⁾。また、*gBRCA1/2 m*を有する乳癌既発症者の診断後20年までの対側乳

¹ 防衛医科大学校外科学講座 (現所属 : 航空自衛隊航空幕僚幹部首席衛生官付)

Department of Surgery, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan (Current affiliation: Japan Air-Self-Defense Force Air Staff Office Surgeon general, Shinjyuku, Tokyo 162-8804, Japan)

² 防衛医科大学校病態病理学講座

Department of Basic Pathology, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

令和5年5月19日受付

令和6年5月22日受理

癌累積発症リスクも26-40%と極めて高率であるというデータもある⁴⁾。今回我々は、異時性両側性乳癌の治療後に行った遺伝学的検査で *gBRCA1 m* を認めた 1 例を経験した。本症例では遺伝性疾患であることからカウンセリング、検査のタイミング、治療選択など問題点が数多く存在する。

症 例

患者：60歳，女性。

既往歴：特記すべき病歴はなし。

家族歴：母 乳癌，母方祖母 卵巣癌，母方叔母 膵癌。

現病歴：48歳時に左乳癌に対して左乳房部分切除術＋センチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy：以下SLNB）を施行した。術後病理診断では、浸潤性乳管癌・腺管形成型，サブタイプはホルモン受容体もHER2（human epidermal growth factor receptor 2）も陰性のトリプルネガティブ（以下TN）であり，pT1cN0M0，pStage Iであった（Table 1）。術後補助化学療法としてEC（Epirubicin 90 mg/m²＋Cyclophosphamide 600 mg/m²）4コース，wPTX（weekly Paclitaxel 80 mg/m²）12コースとともに残存乳房照射

（50 Gy/25回）を施行した。以降は、外来にて年 1 回の視触診とマンモグラフィで経過観察をしていた。術後12年目（60歳時）のマンモグラフィで右乳房の上内側区域に新規腫瘤影を認めた。精査の結果，右原発性乳癌疑いの診断となり，右乳房全切除術＋SLNBを施行した。右乳癌診断時点で，病歴及び乳癌家族歴からHBOCが疑われ，今後の治療選択や血縁者への遺伝の可能性等について説明したが，*BRCA* 遺伝学的検査の希望はなかった。

病理検査結果：浸潤性乳管癌・硬性型，サブタイプはTNであり，術後病理ステージはpT1bN0M0pStage Iであった（Table 1）。既往の左乳癌との関係は，組織型が異なっていた点と，いずれの癌も乳管内進展成分を有していた点から，異時性両側性乳癌と評価した。

術後経過：右乳癌はpT1bであったが，TN型乳癌であり，かつ核グレード3で，リンパ管侵襲陽性であったことを考慮して再発ハイリスクと判断し，術後補助化学療法としてEC（900 mg・600 mg/m²）4コース，Docetaxel（75 mg/m²）4コースを施行した。補助療法終了時点で，母方叔母の膵癌発症を契機に*BRCA* 遺伝学的検査を希望したため，前回と同様に遺伝カウンセリング

Table 1. 左乳癌，右乳癌の術後診断と病理所見とバイオマーカー所見

所見	左乳癌（48歳時）	右乳癌（60歳時）
pStage	pT1cN0M0 pStage I	pT1bN0M0 pStage I
組織型	浸潤性乳管癌 腺管形成型 EIC（+）*	浸潤性乳管癌 硬性型 EIC（+）*
核グレード	Grade 3	Grade 3
浸潤径（mm）	15×8	6×4×5
腫瘍径（mm）	17×8×17	6×4×5
センチネルリンパ節	陰性	陰性
切除断端への癌の露出	陰性	陰性
リンパ管侵襲	なし	あり
静脈侵襲	なし	なし
エストロゲン受容体 （Allred score）	陰性（0＋0＝0）	陰性（0＋0＝0）
プロゲステロン受容体 （Allred score）	陰性（0＋0＝0）	弱陽性（1＋2＝3）
HER2**	0	0

*EIC（+）：extensive intraductal components，**HER2: human epidermal growth factor receptor 2

*免疫組織化学染色（IHC）による評価

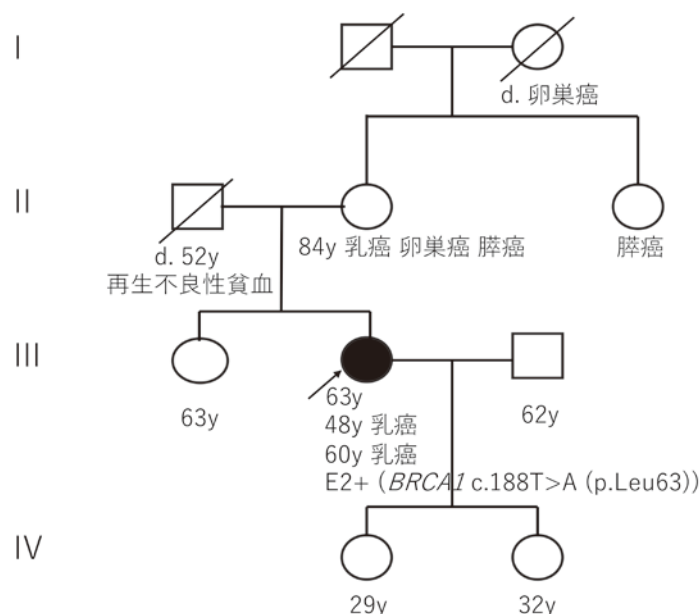


Figure 1. 本症例の家系図

を行い、十分に理解を得た後にBRACAnalysis® (Myriad Genetics, Salt Lake City, UT) を施行し、*gBRCA1 m, c.188T>A(p.Leu63)* Heterozygous : DELETTERIOUS) が同定された。聴取しえた家族歴を図に示す (Figure 1)。その後、患者希望により、他院にて腹腔鏡下でリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy : 以下RRSO) を施行し、SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbriated end) プロトコールによる術後病理検索では癌細胞は認められなかった。左残存乳房に関しては同意が得られていない。また、それまで*gBRCA1/2 m* を有するHER2陰性の手術不能または再発乳癌患者にのみ適応があったPARP阻害薬 (poly ADP-ribose polymerase inhibitor) であるオラパリブが、*gBRCA1/2 m* を有するHER2陰性の再発高リスク乳癌患者に対する術後薬物療法にも適応拡大となった⁵⁾ もの、本症例は適応拡大時点で術後補助療法終了後既に2年無再発で経過しており、術後病理診断からも再発リスクは低いものと見積もられ、「再発高リスク」という適応基準を満たさないと考えられたため使用は見送った。右乳癌術後3年経過時点 (63歳時) では、再発及び新規乳癌、その他新規原発癌の発症を認めていない。

考 察

乳癌は、2018年の全国がん登録のデータによ

ると、本邦における女性の全癌罹患数の22.2%を占め、女性の癌の中では最も頻度の高いものである¹⁾。ただし、死亡率に関しては、2021年の人口動態統計では女性の全癌死亡に占める割合は9.3%であり、大腸、肺、膵臓に次いで第4位となっている¹⁾。これには乳癌に対する各種薬物療法による予後延長が影響しているものと推察される。

乳癌の約5-10%が遺伝性と考えられているが、遺伝性乳癌の代名詞とも言えるHBOCに関して、本邦においては乳癌症例の1.45%に*BRCA1*、2.71%に*BRCA2*の生殖細胞系列病的バリエントが認められたという報告がある⁶⁾。なお、当科では2020年1月から2023年5月までの間に、計40例の乳癌患者に対してHBOC診断目的、又はコンパニオン診断目的でBRACAnalysis®を施行したが、*gBRCA1/2 m* を認めたのは本症例1例のみ (1/40=2.5%) であった。

一方、卵巣癌では11.8%に*gBRCA1/2 m* を認めたとの報告があり、乳癌症例よりも高率である⁷⁾。また、男女両方を含む日本人集団における癌種横断的ゲノム解析にて、これまで*gBRCA1/2 m* により発症率が上昇すると認められていた乳癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌に加えて、胃癌、食道癌、胆道癌の3癌種についても疾患リスクを高めることが報告されたことから、*BRCA*遺伝学的検査の重要性が増したと言

える⁸⁾。現時点で乳癌診療においてはHBOC診療ガイドライン2021年版の診療アルゴリズム1に準じてBRCA遺伝子検査の実施が考慮されるクライアントへの遺伝カウンセリングを実施し、希望があった場合は検査を行っている²⁾。

*gBRCA1/2 m*を保持する乳癌患者では対側乳癌発症リスクが高いことが知られており、日本HBOCコンソーシアム登録データを用いた解析では、*gBRCA1/2 m*を有しない患者では年平均発症リスクが1.9%であったのに対して、*gBRCA1 m*保持患者では4.0%、*gBRCA2 m*保持患者では2.9%であった⁹⁾。また、海外のデータでは、診断後20年までの累積発症リスクは26-40%に上るとの報告もある⁴⁾。そのため、*gBRCA1/2 m*を保持する乳癌患者に対しては、MRIや乳腺超音波検査を用いた計画的なサーベイランス、抗エストロゲン薬(タモキシフェン)の予防内服、RRSO、リスク低減乳房切除術(risk reducing mastectomy: 以下RRM)等が対側乳癌及びその他関連原発癌の発癌対策として挙げられている²⁾。本邦においては2020年4月より、*gBRCA1/2 m*が確認された乳癌患者に対するRRSO及び対側RRMが保険収載された。本症例でも患者希望にてRRSOを施行しており、HBOCの認知拡大に伴ってBRCA遺伝学的検査及びリスク低減外科手術の実施率は今後より一層高まると考えられる。

なお、本症例では乳房部分切除後の左残存乳房切除は、患者の希望がなく実施していない。乳房温存手術後の温存乳房内再発率に関しては、*gBRCA1/2 m*を保持する乳癌患者は散发性乳癌患者に比して有意に高率(relative risk: 1.589)というデータがあり、HBOC診療ガイドライン2021年版では*gBRCA1/2 m*を有する乳癌患者に対する乳房温存療法実施を推奨していない(エビデンスレベル「中」)²⁾。医学中央雑誌において、「HBOC」AND「残存乳房」をキーワードに検索したところ4件の症例報告があった。本症例と同様に乳房温存手術後にHBOCと判明した4症例のうち3例で残存乳房切除を施行(内1例は、二次二期再建術の経過中にHBOCの診断となり、一旦経過観察とされたが温存乳房内再発を認めたため全切除)しており、残り1例でも切除を希望したもののRRM可能

な病院が近隣にないという地域的な事由により経過観察となっていた¹⁰⁻¹³⁾。このように、BRCA遺伝学的検査のタイミングによりガイドライン通りの治療が実施できず、乳房温存術後に残存乳房切除が必要となる例は存在する。また、温存乳房内再発リスクの観点で残存乳房切除の意義は大きいが、患者希望を考慮しつつ慎重に適応を検討し、切除希望がない場合には十分な残存乳房の再発リスクおよび全身的なスクリーニングの必要性の情報提供と定期的なサーベイランスを行う必要があると考えられる。本症例では上記サーベイランスを説明し、乳房に関しては造影乳房MRI検査を年1回行い、多臓器のサーベイランスとしては腹部超音波検査を年1回行うこととしている。

2023年5月現在、本邦では乳癌患者の内、①若年発症(45歳以下)、②60歳以下のTN乳癌、③2個以上の原発性乳癌(両側または片側、同時性または異時性を問わず)、④第三度近親者以内の乳癌・または卵巣癌家族歴、⑤男性乳癌に対するHBOC診断目的でのBRCA遺伝学的検査が保険適用となっている²⁾。また、PARP阻害薬(オラパリブ)のコンパニオン診断として、①癌化学療法歴のあるHER2陰性の手術不能または再発乳癌、②術後薬物療法を検討するHER2陰性で再発高リスクの乳癌も適用である。特に、第III相OlympiA試験にてPARP阻害薬であるオラパリブの乳癌術後補助療法における予後延長効果が証明され、2022年8月に遠隔転移のないHER2陰性再発高リスク乳癌への補助療法としても適用拡大されたことで、検査実施数の増加が見込まれる。当院においても、2020年1月から2022年7月までの検査実施数は19件(年平均7件)であったのに対し、2022年8月から2023年5月現在までで24件(年平均28件)と大幅に増加している。ただし、実際に検査を受けた患者数は、診察時に対側乳癌及び他の原発癌の発癌リスク等を説明し検査を勧奨した患者の1/4~1/3程度に留まり、実施率はまだ高いとは言えない。一方、米国では、*gBRCA1/2 m*に関連する発癌リスクへの関心が高まりつつあり、40歳以下の乳癌患者の診断後1年までのBRCA遺伝学的検査実施率は、2006年には76.9%であったのが、2013年の95.3%ま

で上昇している¹⁴⁾。

遺伝学的検査を受けない理由としては、①経済的負担への懸念、②臨床的有用性が低いという認識、③遺伝的リスクを知ることへの懸念、④血縁者への影響に関する懸念等が挙げられている²⁾。*BRCA*遺伝学的検査における経済的負担に関しては保険適用の拡大により一部解消されるものと思われるが、その他の心理的障壁は依然大きい。カウンセリング時の説明内容を詳細にする(発癌率に関する統計データを含める等)ことにより、*BRCA*遺伝学的検査の実施率が6%から36%まで上昇したという報告もあり、患者に寄り添った遺伝カウンセリングが*gBRCA1/2 m*の発見率を高め、ひいては対側乳癌を始めとした*BRCA1/2*関連原発癌に対するリスク低減対策や早期診断早期治療につながるものと考えられる¹⁵⁾。心理的障壁を取り除くには、*gBRCA1/2 m*の発見により治療選択肢が増えること、自身の発癌リスクを知ることで早期発見・早期治療が可能となること、血縁者に対してもリスクの存在を伝えるのは有益であること等、カウンセリングで詳細に伝える必要がある。また、本症例のように術後の定期的な経過観察が対側乳癌等の発見に繋がる例もあるため、*HBOC*が疑われる患者が遺伝学的検査を希望しない場合は家系内で病的バリエーションが確認されている場合には遺伝性腫瘍に準じたサーベイランスを提案し、家系内で病的バリエーションが確認されていない場合は既往歴および家族歴によるリスク評価から個々に適切なサーベイランスを提案している。また本症例のように後日再考し検査を希望することもあるため、いつでも相談窓口があること、意思変更が可能であることを保障することを伝えるなど継続的な支援体制を提供することが重要である。

結 語

今回、異時性両側性乳癌の術後に行った遺伝学的検査で*BRCA1*生殖細胞系列病的バリエーションを認めた1例を経験した。*HBOC*患者における適切な検査時期、カウンセリング、治療方針の選択に関して文献的考察を踏まえて報告した。本症例報告に関して、掲載に関する同意を本人から文書で得た。

なお、本論文の要旨は第867回外科集談会(日本臨床外科学会東京支部会)において発表した。

利 益 相 反

本報告に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

文 献

- 1) 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, 東京, 2022, pp12-20.
- 2) 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 2021年版. 金原出版, 東京, 2021, pp21-32, pp38-47, pp75-77, pp86-91, pp100-105, pp113-130.
- 3) Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 25: 1329-1333, 2007.
- 4) Ford D, Easton DF, Stratton M, et al.: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet.* 62: 676-689, 1998.
- 5) Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al.: Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 384: 2394-2405, 2021.
- 6) 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.* 9: 4083, 2018.
- 7) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al.: Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget.* 8: 112258-112267, 2017.
- 8) Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al.: Expansion of Cancer Risk Profile for *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants. *JAMA Oncol.* 8: 871-878, 2022.
- 9) Yoshimura A, Yokoyama S, Iwata H, et al.: Incidence of contralateral and ipsilateral breast cancers and prognosis in *BRCA1/2* pathogenic variant carriers based on the Japanese *HBOC* Consortium registration. *J of Hum Genet.* 66: 379-387, 2021.
- 10) 下川亜矢, 轟木秀一, 川上浩介, 他：HBOCと判明した既治療乳癌患者の乳房に対するマネジメントの1症例. 遺伝性腫瘍 22: 41-44, 2022.
- 11) 竹島雅子, 西村 基, 奥田純一, 他：東京通信病院で経験した*BRCA*遺伝子変異陽性乳癌の2例. 通信医学 71: 90-100, 2019.
- 12) 松本綾希子, 棚倉健太, 澤泉雅之, 他：遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対しリスク低減乳房切除および同時再建を施行した1例. 形成外科 58: 439-442, 2015.
- 13) 棚倉健太, 澤泉雅之, 矢島和宜, 他：遺伝子診断を伴った家族性乳癌患者の乳房再建の経験. 日本形成外科学会誌 32: 340-343, 2012.
- 14) Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, et al.: *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Testing in Young Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2: 730-736, 2016.

15) 井上慎吾, 大森征人, 木村亜矢子, 他: 当科における遺伝性乳癌の拾い上げを目的としたプレカウ

ンセリングの取り組み. 遺伝性腫瘍 20: 131-135, 2020.

A case of germline *BRCA1* pathogenic variant positive HBOC with metachronous bilateral breast cancers after an interval of 12 years

Hiroki OHNO¹, Tamio YAMASAKI¹, Makiko KOGA^{1,2}, Yakumo ARAKI¹,
Miki TAKUSHIMA¹, Takafumi SUZUKI¹, Yasuhiro TAKIHATA¹, Takahiro EINAMA¹,
Hitoshi TSUDA² and Yoji KISHI¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2024) 49 (3) : 80 – 85

Abstract: A woman underwent left partial mastectomy and sentinel lymph node biopsy (SLNB) for left breast cancer at age 48 (postoperative pathological stage: pT1cN0M0 pStage I). The patient received 4 courses of postoperative EC (Epirubicin+Cyclophosphamide), 12 courses of weekly Paclitaxel, and left breast irradiation (50 Gy). Thereafter, the patient was followed up once a year by palpation and mammography. At age 60, right breast tumor was detected with mammography. After close examination, we diagnosed primary right breast cancer, and performed right mastectomy and SLNB (postoperative pathological stage: pT1bN0M0 pStage I).

The patient received 4 courses of EC and 4 courses of Docetaxel as adjuvant chemotherapy and had no recurrence for 3 years. After chemotherapy, the patient requested *BRCA* genetic testing because of her aunt's onset of pancreatic cancer, so BRACAnalysis[®] was performed and the results were positive for germline *BRCA1* pathogenic variant. The patient then requested and underwent a laparoscopic risk reducing salpingo-oophorectomies at another hospital. We experienced a case of HBOC with *BRCA1* mutation which developed the metachronous primary breast cancers with 12-years interval. We also discussed about cancer risk in the residual breast after breast conservation therapy in the patient of HBOC.

Key words: breast cancer / HBOC / *BRCA1/2* /
metachronous bilateral breast cancer / partial mastectomy