

症例報告

腹腔鏡下リスク低減卵管卵巢摘出術にて 片側卵管采に漿液性卵管上皮内癌が 発見された遺伝性乳癌卵巢癌の1例

田中 成美¹, 前田 英子^{*2,3}, 寄木 香織²
古株 哲也², 片岡 恒², 垂水 洋輔²
青山 幸平², 和泉 祐子², 森 泰輔²

¹京都済生会病院産婦人科

²京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

³京都府立医科大学附属病院遺伝子診療部

A Case of Hereditary Breast and Ovarian Cancer with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma in the Fimbria of Unilateral Fallopian Tube Resected by Laparoscopic Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy

Narumi Tanaka^{1,2}, Eiko Maeda^{2,3}, Kaori Yoriki²
Tetsuya Kokabu², Hisashi Kataoka², Yosuke Tarumi²
Kohei Aoyama², Yuko Izumi² and Taisuke Mori²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Saiseikai Hospital

²Department of Obstetrics and Gynecology,

Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

³Medical Genetics, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine

抄 録

遺伝性乳癌卵巢癌（HBOC）は生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエントに起因する癌の易罹患性症候群で、卵巢癌の発症リスクは80歳までに17～44%とされる。HBOCに発生する卵巢癌は80%以上が高異型度漿液性癌であり、その多くは卵管采における漿液性卵管上皮内癌（STIC）に起因する。今回 HBOC に対するリスク低減卵管卵巢摘出術（RRSO）を実施し、左卵管采の STIC と診断された症例を経験した。症例は50歳代女性、未妊未産。40歳時乳癌の既往あり。生殖細胞系列 *BRCA2* 病的バリエントを認めたため腹腔鏡下での RRSO を施行した。最終病理診断で左卵管采の STIC と診断された。2022年の取扱い規約では STIC は前癌病変から卵管癌 I A 期となった。本人の同意が得られず、staging laparotomy や術後補助化学療法は施行せず経過観察となった。これらの追加治療による腹膜癌予防のエビデンスは乏しいものの、RRSO 時に STIC と診断された場合、その後の腹膜癌発症のリスクは明らかに高まる。本症例では臨床進行期が過小評価されている可能性が否定できず長期間の嚴重な経過観察が必要である。

キーワード：遺伝性乳癌卵巢癌、リスク低減卵管卵巢摘出術、STIC。

令和6年10月3日受付 令和6年12月3日受理

*連絡先 前田英子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

e-maeda@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.03.165

Abstract

Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) caused by germline pathogenic variants in *BRCA1/2*, increases morbidity rate of breast and ovarian cancers. The cumulative ovarian cancer risk by 80 years of age is 17-44%. Eighty percent or more of the ovarian cancers occurring in patients with HBOC are high-grade serous carcinomas, most of which are derived from serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) of the fallopian tube. Here, we report a case of STIC diagnosed after risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) for HBOC. A woman in her 50s with a prior breast cancer at 40 years of age was revealed to have a germline *BRCA2* pathogenic variant by genetic testing. Laparoscopic RRSO was performed. Pathological examination revealed a STIC in the left fallopian tube. According to Japan's new general rules for clinical and pathological management, STIC is now considered a stage IA fallopian tube cancer, rather than a precancerous lesion. As the patient consent was not obtained, staging laparotomy and postoperative adjuvant chemotherapy were not performed. Although there is little evidence that these additional treatments prevent peritoneal cancer, STIC markedly increases the risk of subsequent peritoneal cancer development. In this case, underestimation of clinical stage cannot be ruled out, therefore, close and long-term follow up is necessary.

Key Words: Hereditary Breast and Ovarian Cancer, RRSO, STIC.

緒 言

遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は, *BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する常染色体顕性遺伝の易罹患性腫瘍症候群である。80歳までに乳癌は *BRCA1* 病的バリエーション保持者では約 72%, *BRCA2* 病的バリエーション保

持者では約 69%が発症し, また卵巣癌については *BRCA1* 病的バリエーション保持者では約 44%, *BRCA2* 病的バリエーション保持者では約 17%が発症する¹⁾。卵巣がんの死亡率を減らす有効なスクリーニング手段はなく²⁾, 最も確実に卵巣がんの発症および死亡リスクを低下させるのはリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) である³⁾。

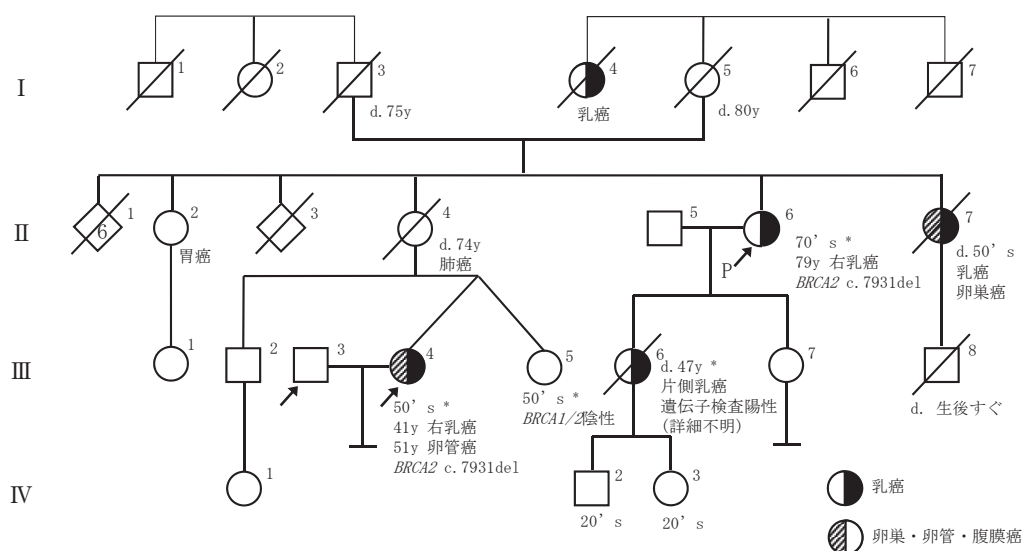


図1 家系図

RRSO における摘出標本は、SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbriated end) プロトコール⁴⁾に従い、詳細な切片を作成しオカルト癌や漿液性卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC) の評価を行う。今回われわれは生殖細胞系列 *BRCA2* 病的バリエントを有する患者のリスク低減卵管卵巣摘出術を施行し、術後病理検査で左卵管采に STIC を認めた 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例は 50 歳代女性。既婚、未妊未産。40 歳時に右乳癌と診断され化学療法施行後に右乳房部分切除術を施行した。病理学的には、浸潤性乳管癌 (充実性腺管癌) で pT1N1M0, ER-, PgR+, HER2- と診断され、術後放射線療法および内分泌療法を施行している。家系図は図 1 に示す。

右乳癌術後、10 年間再発なく経過していた。母方叔母 (Ⅱ-6) が乳癌と診断され Myriad 社の BRACAnalysis® にて *BRCA2* 病的バリエントが確認され HBOC と診断された。本人にも乳癌既往があることから BRACAnalysis® を施行し、Ⅱ-6 と同様 *BRCA2* c.7931del (p.Asn2644Ilefs*4) を認め HBOC と診断されたため RRSO を希望し当院婦人科遺伝診療外来を紹介受診した。経膈超音波断層法、骨盤部 MRI 検査では両側付属器、子宮、骨盤内、腹腔内に腫瘍や腹水貯留は認めなかった。血清 CA125 値は 14.7 U/ml と上昇は認められなかった。

遺伝カウンセリングの後に、腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術を行った。腹腔内所見は、両側卵巣・卵管、子宮、骨盤底、ダグラス窩に異常所見は認めず、周囲臓器や腹膜との癒着は認めなかった (図 2)。腹水はなく、洗浄腹水細胞診を施行し、切除した両側付属器は回収袋に収納し臍部のポートから体外に摘出した。

摘出した付属器は SEE-FIM プロトコールに準じ 2~3 mm 間隔で細断し標本作製した。左卵管采に 5 mm 程度の範囲で核異型と極性の乱れの目立つ領域を認め (図 3-a,b)、免疫組織化学的に p53 強陽性 (図 3-c)、MIB-1 index:

high を示していた (図 3-d)。間質浸潤は明らかではなく、STIC と診断された。洗浄腹水細胞診は陰性であった。

病理学的診断後に施行した PET-CT では右乳癌術後部の局所再発を含め明らかな再発や転移は認めなかった。術後補助化学療法や staging laparotomy の同意が得られなかったため、外来で経過観察を行うこととなった。現在術後 11 カ月で明らかな再発や腹膜癌発症は認めず経過している。

考 察

今回、*BRCA2* 病的バリエントを保持する乳癌既発症患者に対して RRSO を施行し、左卵管采の STIC を診断した 1 例を経験した。HBOC 患者に発生する卵巣癌は 80% 以上が高異型度漿液性癌 (high-grade serous carcinoma: HGSC) であり^{5,6)}、その多くは、卵管采に存在する卵管分泌上皮細胞を由来として STIC が発生し、その後に卵巣表面に播種することで卵巣癌に進展する。そのため、診断時すでにⅢ期あるいはⅣ期の進行癌であることが多く、さらには生存率を改善し得る有効なスクリーニング方法はないとされている⁷⁾。このため NCCN ガイドラインでは *BRCA1/2* 病的バリエントを保持する女性に対し一次予防として RRSO を推奨している。本邦では 2020 年 4 月から乳癌既発症の *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する RRSO が保険収載された。RRSO は *BRCA1/2* 病的バリエント保持者の卵巣・卵管・腹膜癌の発症リスクを 80% 減少させ^{8,9)}、全死亡リスクを 77% 減少させると報告されている⁹⁾。

STIC は、2007 年に Kindelberger らによって報告された概念で、遠位卵管采から発生し、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌における HGSC の前駆病変と考えられている¹⁰⁾。しかしながら、STIC は非浸潤癌であるものの腹腔内へ広がるリスクを有し、約 4.5% は HGSC を続発する¹¹⁾。このため、WHO 分類 2020 年第 5 版では、卵管に STIC や HGSC をみないものを卵巣癌と定義し、「STIC が確認されれば卵管癌とする」こととなり、本邦の取扱い規約においても、卵管・卵巣・

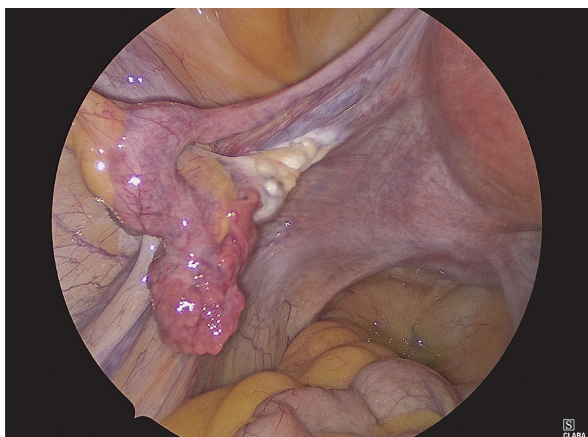


図2 術中写真（左付属器）

両側卵巣・卵管，子宮，骨盤底，ダグラス窩に異常所見は認めず，周囲臓器や腹膜との癒着は認めなかった。

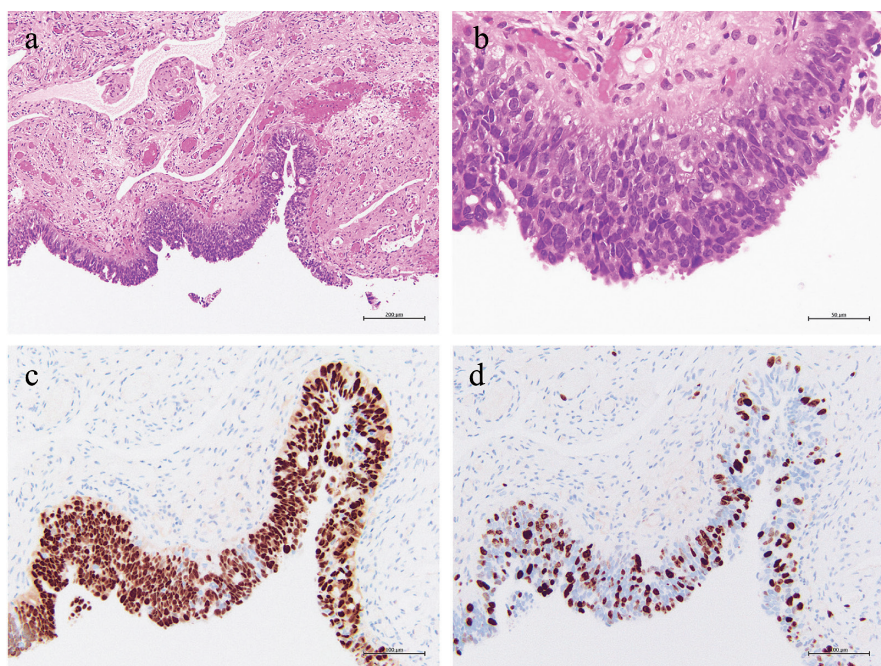


図3 左付属器組織像

a: HE 染色 ($\times 100$), b: HE 染色 ($\times 400$), c: p53 染色 ($\times 200$), d: MIB-1 染色 ($\times 200$)

左卵管采で約 5mm 程度の範囲で核異型と極性の乱れの目立つ領域を認める。細胞内の核に p53 強陽性，MIB-1 index: high を示した。

腹膜に HGSC を認めず STIC のみが認められる場合は卵管癌 IA 期となった¹²⁾。卵巣がん・卵管癌・腹膜癌においては，正確に進行期決定

がなされることが予後因子の一つとされ¹³⁾¹⁴⁾，現行の卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版では，術後に癌が判明した場合

は進行期決定開腹手術 (staging laparotomy) として両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術に加え腹腔内各所の生検、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を行う。さらに I A・I B 期の低異型度がん以外は術後補助化学療法が推奨されている¹⁵⁾。NCCN ガイドラインでも、I A/I B/I C 期の HGSC では術後補助化学療法が推奨され、staging laparotomy を施行した場合のみ経過観察も考慮し得るとされる¹⁶⁾。ESMO-ESGO ガイドライン 2024 年版では、peritoneal restaging を推奨 (リンパ節郭清は推奨しない) し、peritoneal restaging で最終的に STIC のみの病変と確定した場合は化学療法は推奨しない¹⁷⁾ となったが根拠となるエビデンスには乏しい。本邦の遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024 年版においても、RRSO 時に STIC と診断された場合の staging laparotomy 自体あるいは補助化学療法といった追加治療が予後を改善するかどうかの十分なエビデンスはないとされている¹⁸⁾。しかしながら、本症例のように staging laparotomy を行なわない場合、臨床進行期が過小評価されている可能性は否定できない。

RRSO を行った *BRCA* 病的バリエント保持者における孤発性の STIC の有病率は 1~3.7% で¹⁹⁻²¹⁾、これらの STIC 症例の 8~10% で腹水細胞診が陽性であったとされる¹¹⁾。予後に関してはいくつかの報告があり、Saccardi らの後方視的研究では、RRSO を施行した 153 例中 4 例 (2.6%) で STIC が診断され、4 例全例で staging laparotomy や補助化学療法は施行せず、54.5 カ月 (15~106 カ月) の観察期間で腹膜癌の発症はなかったと報告している²²⁾。Marchetti らによる前方視的研究では、RRSO を施行した 42 例のうち、3 例 (7.1%) で卵管癌、1 例 (2.4%) で卵巣癌、2 例 (4.8%) で STIC を認め、平均追跡期間 20 カ月 (7~34 カ月) において腹膜癌は診断されていない²³⁾。Patrono らは包括的レビューにおいて、RRSO で STIC と診断された 67 例のうち 29 例では staging laparotomy が施行されたが、いずれの摘出組織においても悪性所見は確認されず、さらに

11 例で RRSO 後に TC (パクリタキセル+カルボプラチン併用) 療法を行い 2~150 カ月の観察期間で 3 例 (4.5%) において腹膜癌の発症が見られたと報告している¹¹⁾。さらに、Steenbeek らは、RRSO を施行した 3,121 人のメタアナリシスで、RRSO で STIC と診断された女性が追跡期間中に腹膜癌を発症するハザード比は 33.9 (95% CI 15.6~73.9) で、また、腹膜癌発症の 5 年リスクと 10 年リスクは、STIC がある場合はそれぞれ 10.5% と 27.5%、STIC がない場合はそれぞれ 0.3% と 0.9% であったと報告している²¹⁾。RRSO 時に STIC と診断された場合、その後の腹膜癌発症のリスクが明らかに高くなるため、staging laparotomy や初回化学療法の有無にかかわらず、長期間の経過観察が必要である。

本症例で同定されたバリエント *BRCA2* c.7931del (p.Asn2644Ilefs*4) は、開始コドンから 7931 番目の 1 塩基の欠失によるフレームシフトバリエントで、2644 番目のアミノ酸がイソロイシンになりこれを 1 番目として数えた 4 番目のコドンが終始コドンとなる。このバリエントは、ClinVar²⁴⁾、LOVD²⁵⁾、BRCA Exchange²⁶⁾ などのデータベースには登録はされていない。アレル頻度については、gnomAD²⁷⁾ や日本人データベースである jMorp²⁸⁾ にも登録がなく、新規バリエントの可能性が考えられる。近年、*BRCA* 病的バリエントの有無だけでなく、バリエントの位置により乳癌あるいは卵巣癌のリスクを評価することが注目されている²⁹⁾。*BRCA1*、*BRCA2* とともに卵巣癌クラスター領域 (ovarian cancer cluster region: OCCR) と乳癌クラスター領域 (Breast cancer cluster region: BCCR) が確認されており、*BRCA2* の OCCR は exon11 内もしくは隣接部の領域に存在し *RAD51* に結合する約 1,000 アミノ酸から構成される³⁰⁾。OCCR における病的バリエントは、OCCR 以外の病的バリエントと比較して卵巣癌リスクが相対的に上昇し、乳癌リスクは相対的に低下している³¹⁾。しかしながら、日本人を対象にした報告では、卵巣癌の生殖細胞系列 *BRCA2* 病的バリエントは、50% が OCCR 内、50% が OCCR

の外側に分布しており²⁹⁾, OCCR 以外の *BRCA2* 病的バリエントを保持する卵巣癌多発家系の報告もある³²⁾. 本症例も家系図を見る限り家族歴は濃厚で, 乳癌, 卵巣癌ともに発症しているが, 本バリエントは *exon17* の DNA 結合ドメインに存在し, BCCR および OCCR いずれの領域でもない. 病的バリエントの位置にかかわらず, 関連腫瘍発症リスクについては慎重に対応すべきであると考ええる.

HBOC の血縁者診断で確定した未発症 *BRCA1/2* 病的バリエント保持者に対する RRSO や, マルチ遺伝子パネル検査等で *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* といった *BRCA1/2* 以外の DNA 修復に関わる遺伝子や腫瘍易罹患者症候群の関連遺伝子の生殖細胞系列病的バリエント保持者に対する RRSO は, 本邦では保険収載されていない. しかしながら保険外診療あるいは臨床研究で RRSO を施行することも予測され, STIC が診断される症例数は今後さらに増加すると考えられる. RRSO で診断され

た STIC の臨床的意義を明確にし, 最適な管理についてのエビデンスを確立する必要があると考える.

結 語

われわれは生殖細胞系列 *BRCA2* 病的バリエント保持者に対してリスク低減卵管卵巣摘出術を施行し, 左卵管采の STIC と診断された一例を経験した. staging laparotomy を施行しなかったため, 進行期が過小評価されている可能性があり, 長期間の厳重な経過観察を行う必要がある. RRSO を行う際には, 術前検査で微小な病変を同定するのは限界があることに留意し, SEE-FIM プロトコルに準じ詳細に病理学的評価を行うことが重要である. また, RRSO 時に STIC が同定された場合の追加治療の意義や予後について, エビデンスの確立が待たれる.

開示すべき潜在的利益相反状態はない.

文 献

- 1) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DE, Antoniou AC. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*, 317: 2402-2416, 2017.
- 2) Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 319: 595-606, 2018.
- 3) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van 't Veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of Risk-Reducing Surgery in *BRCA1* or *BRCA2* Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA*, 304: 967-975, 2010.
- 4) Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*, 30: 230-236, 2006.
- 5) Sekine M, Nagata H, Tsuji S, Hirai Y, Fujimoto S, Hatae M, Kobayashi I, Fujii T, Nagata I, Ushijima K, Obata K, Suzuki M, Yoshinaga M, Umesaki N, Satoh S, Enomoto T, Motoyama S, Tanaka K. Mutational Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* and Clinicopathologic Analysis of Ovarian Cancer in 82 Ovarian Cancer Families: Two Common Founder Mutations of *BRCA1* in Japanese Population. *Clin Cancer Res*, 7: 3144-3150, 2001.
- 6) Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernardis SS, Casadei S, Yi Q, Burger RA, Chan JK, Davidson SA, Mannel RS, DiSilvestro PA, Lankes HA, Ramirez NC, King MC, Swisher EM, Birrer MJ. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*, 2: 482-490, 2016.
- 7) Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D,

- O' Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 305: 2295-2303, 2011.
- 8) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 101: 80-87, 2009.
 - 9) Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, Rosen, B, Maehle L, Ghadirian P, Cybulski C, Huzarski T, Eisen A, Foulkes WD, Kim-Sing C, Ainsworth P, Tung N, Lynch HT, Neuhausen S, Metcalfe KA, Thompson I, Murphy J, Sun P, Narod SA. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*, 32: 1547-1553, 2014.
 - 10) Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*, 31: 161-169, 2007.
 - 11) Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, Lu KH, Fernandez RO, Salvo G, Ramirez PT. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. *Gynecol Oncol*, 139: 568-572, 2015.
 - 12) 日本産科婦人科学会. 日本病理学会. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第2版. 金原出版, 12-14, 2022.
 - 13) Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 85: 351-355, 2002.
 - 14) Tu H, Xiong Y, Huang H, Huang Y, Wan T, Deng T, Liu J. Individualized Treatment of Patients With Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer After Incomplete Initial Surgery. *Int J Gynecol Cancer*, 26: 73-81, 2016.
 - 15) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020年版. 金原出版, 92-109, 2020.
 - 16) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2024) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
 - 17) Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Gourley C, Leary A, Lorusso D, Banerjee S, Chiva L, Cibula D, Colombo N, Croce S, Eriksson AG, Falandry C, Fischerova D, Harter P, Joly F, Lazaro C, Lok C, Mahner S, Marme F, Marth C, McCluggage WG, McNeish IA, Morice P, Nicum S, Oaknin A, Perez-Fidalgo JA, Pignata S, Ramirez PT, Ray-Coquard I, Romero I, Scambia G, Sehouli J, Shapira-Frommer R, Sundar S, Tan DSP, Taskiran C, van Driel WJ, Vergote I, Planchamp F, Sessa C, Fagotti A. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol*, 35: 248-266, 2024.
 - 18) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024年版. 金原出版, 272-276, 2024.
 - 19) Cheng A, Li L, Wu M, Lang J. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 46: 139-1347, 2020.
 - 20) Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, Beltman JJ, Louwe LA, De Kroon CD, Van Asperen CJ, Gaarenstroom KN. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 30: 463-471, 2018.
 - 21) Steenbeek MP, van Bommel MHD, Bulten J, Hulsmann JA, Bogaerts J, Garcia C, Cun HT, Lu KH, van Beekhuizen HJ, Minig L, Gaarenstroom KN, Noppenhuis M, Krajc M, Rudaitis V, Norquist BM, Swisher EM, Mourits MJE, Massuger LFAG, Hoogerbrugge N, Hermens RPMG, Int'Hout J, de Hullu JA. Risk of Peritoneal Carcinomatosis After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 40: 1879-1891, 2022.
 - 22) Saccardi C, Zovato S, Spagnol G, Bonaldo G, Marchetti M, Alessandrini L, Tognazzo S, Guerriero A, Vitagliano A, Lagana AS, Noventa M. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1-2 variants and clinical outcomes of follow-up in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC). *Gynecol Oncol*, 163: 364-370, 2021.
 - 23) Marchetti C, Arcieri M, Vertechy L, Ergasti R, Russo G, Zannoni GF, Minucci A, Ercoli A, Scambia

- G, Fagotti A. Risk reducing surgery with peritoneal staging in BRCA1-2 mutation carriers. A prospective study. *Eur J Surg Oncol*, 48: 2539-2544, 2022.
- 24) National Center for Biotechnology Information. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> (参照 2024-09-07)
- 25) Leiden Open Variation Database. LOVD 3.0, https://databases.lovd.nl/shared/variants/BRCA2?search_VariantOnGenome/Genetic_origin=SUMMARY#object_id=VariantOnTranscript%2CVariantOnGenome&id=BRCA2&order=VariantOnTranscript%2FDNA%2CASC&search_transcriptid=00003479&search_VariantOnGenome/Genetic_origin=SUMMARY&page_size=100&page=21 (参照 2024-09-07)
- 26) BRCA Exchange, <https://brcaexchange.org> (参照 2024-09-07)
- 27) The Genome Aggregation Database. gnomAD v4. 1. 0 https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000139618?dataset=gnomad_r4 (参照 2024-09-07)
- 28) Japanese Multi Omics Reference Panel. jMorp, https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/genes/675?genome=GRCh38&srSnvindelTranscriptId=NM_000059.4&srSnvindelPage=136#srSnvindel (参照 2024-09-07)
- 29) Yoshihara K, Enomoto T, Aoki D, Watanabe Y, Kigawa J, Takeshima N, Inomata H, Hattori K, Jinushi M, Tsuda H, Sugiyama T. Association of gBRCA1/2 mutation locations with ovarian cancer risk in Japanese patients from the CHARLOTTE study. *Cancer Sci*, 111: 3350-3358, 2020.
- 30) Shailani A, Kaur RP, Munshi A. A comprehensive analysis of BRCA2 gene: focus on mechanistic aspects of its functions, spectrum of deleterious mutations, and therapeutic strategies targeting BRCA2-deficient tumors. *Med Oncol*, 35: 18, 2018.
- 31) Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, Mazoyer S, Chenevix-Trench G, Easton DF, Antoniou AC, Nathanson KL. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*, 313: 1347-1361, 2015.
- 32) Al-Saffar M, Foulkes WD. Hereditary ovarian cancer resulting from a non-ovarian cancer cluster region (OCCR) BRCA2 mutation: is the OCCR useful clinically? *J Med Genet*, 39: e68, 2002.