

症例報告

当院における遺伝性乳癌卵巣癌に対する 対側乳房予防切除症例の検討

駒井 桃子^{*1}, 大橋まひろ¹, 井田 英理¹, 大久保智治²
岩井 伸哉³, 浦田 洋二⁴, 糸井 尚子¹, 李 哲柱¹

¹京都第一赤十字病院乳腺外科

²京都第一赤十字病院産婦人科

³京都第一赤十字病院形成外科

⁴京都第一赤十字病院病理診断科

A Study on Contralateral Risk-reducing Mastectomy for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

Momoko Komai¹, Mahiro Ohashi¹, Eri Ida¹, Tomoharu Okubo²
Shinya Iwai³, Youji Urata⁴, Naoko Itoi¹ and Tecchuu Lee¹

¹Department of Breast Surgery, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital

²Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital

³Department of Plastic surgery, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital

⁴Department of Diagnostic Pathology, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital

抄 録

2020年4月より遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)に対する対側リスク低減乳房切除術(CRRM), リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)が保険適用となり, 当該手術を行う患者は増加している. 当院乳腺外科では産婦人科, 形成外科と連携し, 乳癌手術, CRRM, 乳房再建術, RRSOを同時に行うことが可能であり, 2024年12月までにCRRMを10例経験した. 患者背景, 周術期治療, 術式, 手術時間, 出血量, 入院期間, 合併症について検討を行った.

10例中7例で一次二期的再建の希望があった. 全例でRRSOの希望があり, CRRMと同時に行った症例は7例であった. 同時手術により, 手術時間は延長したが, 入院期間の延長を伴う合併症の出現はなかった. CRRMにより1例で潜在癌が発見された. HBOC患者にとって, RRSOは全生存期間の延長が確認されている. CRRMの予後改善効果は不確定だが, 対側乳房の乳癌発生リスクは減少する. 当院では遺伝カウンセリング室を設置し, 多職種で患者の意思決定をサポートする体制を整えている. CRRMの実施について, 当院でのHBOC診療体制を踏まえて報告する.

キーワード: 乳癌, 遺伝性乳癌卵巣癌, リスク低減乳房切除術, 乳房再建術.

令和7年3月21日受付 令和7年6月19日受理

*連絡先 駒井桃子 〒605-0921 京都市東山区本町15丁目749

komai13@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.08.513

Abstract

In Japan, contralateral risk-reducing mastectomy (CRRM) and risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) have been covered by public insurance since April 2020, leading to an increase in these procedures. At our institution, the breast surgery department collaborates with gynecology and plastic surgery departments to perform CRRM, breast reconstruction, and RRSO simultaneously. We analyzed 10 patients who underwent CRRM in December 2024, evaluating patient background, perioperative treatment, surgical procedures, operative time, blood loss, hospitalization duration, and complications. Seven patients underwent staged breast reconstruction and seven patients underwent CRRM simultaneously with RRSO. While simultaneous surgeries prolonged the operative time, they did not increase hospitalization due to complications, ultimately reducing patient burden. In one case, occult carcinoma was detected, thereby potentially preventing future chemotherapy or additional surgery. Evidence shows RRSO improves overall survival in patients with HBOC. Although the prognostic benefits of CRRM remain under investigation, it significantly reduces the risk of contralateral breast cancer. We established a genetic counseling service and implemented a multidisciplinary support system to assist patients in making informed decisions regarding risk-reducing procedures. This report details our institutional approach to CRRM within our comprehensive HBOC management framework.

Key Words: Breast cancer, Hereditary breast and ovarian cancer, Risk-reducing mastectomy, Breast reconstruction, Multidisciplinary care.

緒言

リスク低減対側乳房切除術 (Contralateral Risk-Reducing Mastectomy: CRRM) は、遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) の乳癌あるいは卵巣癌患者に対して、乳癌発症リスクを低減するために行われる手術である。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、常染色体顕性遺伝形式を示す。*BRCA1* および *BRCA2* 病的バリエーション保持者の乳癌の累積罹患リスクは、それぞれ 70 歳で 57%, 49% とされる¹⁾。乳癌既発症者の対側乳癌発症リスクは診断後 20 年までに *BRCA1* では 40%, *BRCA2* では 26% と報告され²⁾ サーベイランスあるいはリスク低減手術が勧められる。

本邦では 2020 年 4 月に HBOC に対する治療介入を目的とした遺伝学的検査が保険適応となった³⁾。一定の条件を満たす乳癌卵巣癌患者が検査対象であり、検査の結果 *BRCA1/2* 病的バリエーション保持が確認された場合には、CRRM とリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing

salpingo-oophorectomy: RRSO) が保険診療で受けられるようになった。

当院では 2021 年 12 月に 1 例目の CRRM と RRSO、ティッシュエキスパンダー (TE) 再建の同時手術を経験し、これについて症例報告を行った⁴⁾。2024 年 12 月までに当院で経験した CRRM 手術症例 10 例について検討を行ったので現在の当院の診療体制とともに報告する。

対象と方法

2020 年 4 月から 2024 年 12 月までに当院で CRRM を行った症例について、患者背景、周術期治療、術式、手術時間、出血量、入院期間、合併症について検討を行った。なお本研究は、医学研究に関する指針を遵守し、当院の倫理委員会に承認を受け調査を実施した。

結果

症例は 10 例、全例女性で PS は 0 であった。CRRM 手術を施行した年齢の中央値は 46 歳 (36~58) であった。他院からの紹介症例が 5 例あり、いずれも CRRM 目的の紹介であった。

症例は全例が乳癌患者であった。乳癌発症年齢の中央値は 46 歳 (24~58)、初診時の病期

は cStage I が 7 例, cStage II が 2 例, cStage IV は 1 例あった。cStage IV の症例は, 他院で術前化学療法を施行され腸骨単独の骨転移が消失していることから手術目的に当院紹介となった。サブタイプは 5 例がトリプルネガティブタイプ (TNBC), 5 例は ER 陽性 HER2 陰性であった。BRCA1 病的バリエーションは 4 例, BRCA2 病的バリエーションは 6 例であった (表 1)。

BRCA 1/2 遺伝学的検査の理由としては「第 3 度近親者内に乳癌または卵巣癌患者」の家族歴が 6 例, 「60 歳以下のトリプルネガティブ」が 4 例, 「45 歳以下での乳癌の発症」が 5 例, 「同側または対側の 2 個以上の原発性乳癌」が 1 例であった。検査理由が 1 項目あてはまるのは 6 例, 2 項目が 2 例, 3 項目が 2 例と, 10 例中 4 例で検査理由を複数項目認めた。

遺伝学的検査のタイミングは術前に行った症例が 8 例であった (表 2)。術前に遺伝学的検査を施行された 8 例について, 周術期治療としては術前化学療法は 3 例で施行されており, 術後化学療法は 3 例で行われていた。オラパリブ

は 3 例で使用されていた。PMRT (Postmastectomy Radiation Therapy) を行ったのは 2 例であり, 共に他院で施行された (表 1)。症例 3 では, TE をインプラントに入れ替え後, PMRT を施行, その後オラパリブの内服を開始している。症例 4 では術後化学療法, 内分泌療法とオラパリブ内服, オラパリブを休薬しインプラント入れ替え, PMRT の順で術後加療を行った。

遺伝学的検査を術後に行った症例は 2 例であり, いずれも遺伝学的検査が保険適応となる前に乳癌手術を施行されていた。CRRM は術後それぞれ 8 か月, 100 ヶ月後に行われた (表 2)。2 例とも CRRM 施行時には, 術後化学療法は終了していた。

術式は, 両側同時手術の 8 例のうち 3 例に Nipple-Sparing-Mastectomy (NSM) を行い, 5 例に乳房全切除術を行った。このうち 1 例は同側異時性乳癌症例で, 乳房部分切除後の残存乳房切除であった。乳房同時再建手術を希望された方は 10 例中 7 例で, 再建方法は全例で TE 再建であった。また, 患側乳房全切除術後に

表 1 患者背景

症例	手術年齢 (歳)	性別	PS	組織型	サブタイプ	初診時病期	BRCA1/2 病的バリエーション	術前治療	術後治療	PMRT
1	51	女	0	IDC	TNBC	I	2	EC→DTX	なし	なし
2	42	女	0	IDC	ER+HER2-	I	2	なし	TAM	なし
3	47	女	0	IDC	TNBC	II	2	EC→DTX	オラパリブ	あり
4	54	女	0	IDC	ER+HER2-	I	2	なし	ddEC→PTX→オラパリブ	あり
5	58	女	0	IDC	TNBC	I	2	なし	ddEC→DTX	なし
6	47	女	0	IDC	ER+HER2-	I	1	なし	TAM+LPR	なし
7	39	女	0	IDC	ER+HER2-	IV	1	ddEC→DTX	オラパリブ	なし
8	36	女	0	IDC	TNBC	I	1	なし	PTX中止→カベシタピン	なし
9	40	女	0	IDC	TNBC	II	1	術後にHBOC判明		
10	45	女	0	IDC	ER+HER2-	I	2	術後にHBOC判明 TAM内服中		

PS: Performance Status IDC: Invasive Ductal Carcinoma
EC: エピルビシン・シクロホスファミド dd: dose-dence
DTX: ドセタキセル PTX: パクリタキセル TAM: タモキシフェン
LPR: リュープロレリン酢酸塩

表2 検査理由とタイミング

症例	検査理由						検査時期
	家族歴	TNBC, <60	<45	二個以上の癌	卵巣癌の既往	男性乳癌	
1		✓					術前
2	✓						術前
3	✓	✓					術前
4	✓						術前
5	✓	✓					術前
6	✓						術前
7			✓				術前
8		✓	✓	✓			術前
9	✓	✓	✓				術後
10	✓		✓				術後

CRRM を行った2例のうち1例では、TE 再建と同時に患側乳房の再建も行った。

乳癌手術、CRRM、RRSO、TE 再建が同時に施行されたのは4例であった(表3)。これらの手術時間の中央値は7時間11分(6時間45分～8時間54分)であった。4例中3例はセンチネルリンパ節生検施行後、腋窩郭清を追加していた。特に、NSM を選択し、センチネルリンパ節生検後腋窩郭清が追加になった症例では8時間54分と手術時間が長い傾向にあった。出血量の中央値は80 mL (45～130)であった。その他6例について、乳癌手術とCRRM のみが1例、乳癌手術+CRRM+TE 再建が2例、乳癌手術+CRRM+RRSO が1例、CRRM+TE 再建が1例、CRRM+TE 再建+RRSO が1例であった。

CRRM と同時にRRSO を行ったのは7例であった。RRSO を施行しなかった3例に関しては、遺伝学的検査結果が判明する前に予定されていた手術日程の変更を希望されない症例、および乳癌治療が安定した後にRRSO の実施の再検討を希望する症例であった。うち2例は後日異時的にRRSO を実施し、1例は乳癌周術期治療終了後にRRSO を予定している。RRSO に際し妊孕性の温存が問題となることがある

が、当院の症例は、すでに子どもがいるもしくは年齢的な理由で妊孕性温存の希望はなかった。

当院のクリニカルパスの入院期間は、乳房全切除術は9日間、乳房全切除術・TE 再建は14日間、また産婦人科のRRSO は5日間である。いずれも手術前日の入院である。CRRM の場合にも上記のクリニカルパスに沿って入院期間を決定している。今回検討した10症例のうち乳房全切除術のクリニカルパス症例は3例で、入院期間中央値は9日(9～10)、乳房全切除術・TE 再建の症例は7例であり入院期間中央値は14日(11～16)であった。クリニカルパスより入院期間の延長を要した原因は、ドレーン排液減少の遷延であった。手術リスクとして肥満があった例(症例5)、腋窩郭清を行った例(症例1, 3)で特に延長を要した。本検討において、CRRM を行ったことに起因する入院期間の延長を要する周術期合併症の増加は見られなかった。

合併症としては、症例1ではインプラント入れ替え手術終了後に、術前化学療法で使用したCV ポート抜去部の創部がケロイドとなり、形成外科でのステロイド注射等の外来処置を要した。症例4は患側の乳頭潰瘍が発生し入院中に局所麻酔下でデブリドマンを施行された。乳頭

表 3 術式選択と周術期に関して

症例	患側		CRRM術式	再建	RRSO	手術時間	出血量 (mL)	入院期間 (日)	特記事項
	乳房	腋窩							
1	NSM	SLNB→Ax	NSM	TE	同時	7時間	45	15	ポート抜去部のケロイド
2	Bt	SLNB	Bt	TE	同時	6時間45分	130	11	-
3	Bt	SLNB→Ax	Bt	TE	同時	7時間22分	70	16	-
4	NSM	SLNB→Ax	NSM	TE	同時	8時間54分	90	14	患側乳頭潰瘍
5	Bt	SLNB	Bt	-	(異時)	4時間17分	70	10	-
6	Bt	SLNB	Bt	TE	(予定)	4時間9分	28	14	-
7	NSM	SLNB	NSM	-	同時	4時間5分	35	9	-
8	残存乳房切除	Ax	Bt	TE	(異時)	4時間8分	50	14	患側皮弁壊死
9	Bt後	-	Bt	TE	同時	5時間30分	50	15	潜在癌あり
10	Bt後	-	Bt	-	同時	5時間5分	90	9	-

Bt:乳房全切除術 SLNB:センチネルリンパ節生検
Ax:腋窩郭清

は温存できず、乳輪の一部色素のみ残った状態となっており、対側からの乳頭移植を検討されている。症例 8 では患側の皮弁壊死により入院中に局所麻酔下でのデブリドマンを施行された。

潜在癌の評価では、CRRM を行った 10 例中 1 例にトリプルネガティブタイプの非浸潤性乳癌癌が指摘された。RRSO を施行された 9 症例において、卵巣の手術検体に悪性所見を認めるものはなかった。

考 察

乳癌患者に対側乳癌のリスクが高いことは古くから知られており、欧米においては 1920 年代に乳癌患者の対側乳房を切除する方針が提唱され、予防的乳房切除の是非については議論されていた⁵⁾⁶⁾。1960 年代には、高リスク因子を持つ乳癌患者に対側乳房切除を行った結果、潜在癌が 17% に認められ、良好な予後が得られたという報告⁷⁾がある。1990 年代になって遺伝子解析の手法が発達するとともに、乳癌と卵巣

癌の発癌に関わる遺伝子として *BRCA1*⁸⁾⁹⁾、続いて *BRCA2*¹⁰⁾¹¹⁾ が同定された。また、*BRCA1/2* 以外にも *TP53*, *PTEN*, *STK11* など遺伝性乳癌の原因遺伝子は複数指摘された¹²⁾¹³⁾。

わが国では、オラパリブのコンパニオン診断として 2018 年に *BRCA* 遺伝学的検査が保険収載された。オラパリブの適応拡大とともに検査対象も広がったが、コンパニオン診断ではなく HBOC に対する治療介入を目的とした遺伝学的検査としては保険収載されたのは 2020 年である。検査の保険適応条件は、乳癌既発症者の中では、45 歳以下の乳癌発症（全サブタイプ）、60 歳以下のトリプルネガティブ乳癌（TNBC）発症、2 個以上の原発性乳癌発症（両側、片側 2 箇所等）、第 3 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、男性乳癌、近親者に *BRCA1/2* 病的バリエントが判明している、である³⁾。また、卵巣癌や卵管癌および腹膜癌の既発症者や PARP 阻害剤に対するコンパニオン診断の適格基準を満たす場合、保険適応となる。

BRCA1/2 病的バリエント保持者に関して、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ている¹⁴⁾。一方、CRRM による直接的な全生存期間の延長は RRSO の交絡因子の影響もあり証明されていない。しかしながら、緒言で述べたように、*BRCA1* および *BRCA2* 病的バリエント保持者の乳癌の累積罹患リスクは、それぞれ 70 歳で 57%、49%とされ、乳癌既発症者の対側乳癌発症リスクは診断後 20 年までにそれぞれ 40%、26%と報告されている。対側乳房に乳癌が発生した場合、手術や薬物療法を二度にわたって施行することを考慮すると CRRM のメリットは十分にあると考えられる。*BRCA1/2* 遺伝学的検査が保険適応になる以前に乳癌手術を施行した患者にも、保険診療での遺伝学的検査ができる症例に対しては積極的に検査を行うことで、乳癌や卵巣癌発症リスクが高い患者を拾い上げ、CRRM、RRSO に繋ぐことができる。乳癌治療は術後長期の通院となることが多く、症例 9 のように初回乳癌手術から年月が経過した患者でも、外来通院中に HBOC を拾い上げる機会がある。症例 9 では、CRRM、RRSO の際に、同時に患側の再建手術を施行でき、整容面でのメリットも得られた。

BRCA1/2 に病的バリエントを保持する乳癌の特徴として、本邦では *BRCA1* 病的バリエント保持者のうち 75.8%が TNBC で、21.2%が Luminal タイプ、HER2 タイプが 2%、*BRCA2* 病的バリエント保持者では、TNBC は 18.6%、Luminal タイプは 64.4%と報告されている¹⁵⁾。本検討のうち *BRCA1* 病的バリエント保持者の 4 例中 2 例が TNBC で、*BRCA2* 病的バリエント保持者では Luminal タイプの乳癌が 6 例中 3 例であった (表 1)。

周術期治療については、術前化学療法が必要であったのは 3 例であった。3 例とも、乳癌手術、CRRM、RRSO を同時に行っており、2 例では、同時に両側 TE 再建を施行している。術前化学療法中に術式や手術日程の計画を立てられるため、時間的余裕をもって同時手術を計画できた。

当院で CRRM を希望した患者は全例で RRSO の希望があり、同時手術を選択されなかった症例も後日施行予定である。乳癌手術、CRRM、RRSO を同時に行う場合、当院では産婦人科、乳腺外科、形成外科の順に手術を引き継いでいる。乳房手術も健側から手術を開始し、形成外科手術に移行する前に器械の交換を行うことで、悪性細胞のコンタミネーションの予防に留意している。

CRRM では基本的には乳房全切除術を行っているが、整容面から NSM を希望される症例もあった。乳癌患者に対する治療的 NSM については、生命予後、局所再発、合併症、整容性についてエビデンスレベルの低い報告が多く、結論はでていない¹⁶⁾。また、NSM は *BRCA1/2* 病的バリエント保持者において乳癌の予防効果が高いとされている。Jakub らの研究では、*BRCA1/2* 病的バリエントを有する 346 人、548 乳房を対象に NSM の安全性を評価しており、中央値 34 カ月、平均 56 カ月の追跡期間中、NSM を受けた乳房での新規乳癌の発生は確認されなかった¹⁷⁾。当院では腫瘍と乳頭乳輪の距離が遠い症例に限定して NSM を施行している。NSM を行う際は術中に患側乳房の乳頭側断端を術中迅速病理診断に提出し、断端陰性を確認している。患側が NSM を行う場合に、健側の術式は NSM を選択している。健側では術中の断端の確認は行っていない。

今回、10 例中 1 例に潜在性乳癌が指摘されたが、この症例について後方視的に MMG、US、MRI 画像を検討したが悪性所見は指摘できなかった。Yamauchi らの報告¹⁸⁾では、53 件の RRM 検体に対して 10 mm 間隔でスライスし検索を行った場合に、6 例の潜在性乳癌を認めており、発見率は 11.3%であった。当院でも CRRM 検体は 10 mm 前後に切り出し、乳腺組織のある部分を病理学的に評価している。当院の CRRM で指摘された潜在性乳癌は、非浸潤性乳管癌の TNBC であった。CRRM を行わなければ、後日浸潤癌として発見され手術に加えて抗癌剤治療を要した可能性を考慮すると、CRRM によって身体的負担や経済的負担を大

きく削減し得たと考える。

当院の HBOC 診療体制としては、2017 年 4 月より自費診療として *BRCA1/2* 遺伝学的検査を開始した。2018 年 7 月に再発乳癌患者に対して *BRCAAnalysis*[®] 検査を開始、同年 9 月に週 1 回の認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリング室が設置された。2020 年 4 月に HBOC 患者に対する RRM と RRSO が保険収載されてからは、産婦人科と連携して RRSO と CRRM + 乳房再建術を同時に実施する体制を整えた。また、再建の要望に応えるため日頃から形成外科とも緊密に連携をとっている。

BRCA1/2 遺伝学的検査の適応拡大に伴い、検査対象者は増えている。外来に遺伝学的検査のポスターを掲示し、また適応のある患者には主治医からパンフレットを用いて検査の提案を行っている。啓蒙活動により術後数年を経て *BRCA1/2* 遺伝学的検査を希望する患者も増えている。

HBOC であった場合、患側乳房手術と同時に RRM や RRSO を行うかどうか、また乳房再建術を行うかどうかなど決定事項が多くなる。それぞれの症例に適切な治療を提供するために、対象者には乳癌診断後早期に乳腺外科の主治医から *BRCA1/2* 遺伝学的検査を提案している。遺伝学的検査の結果判明までには検体採取後 2 週間程度要することを踏まえ、特に術前化学療法が不要な症例では、遺伝学的検査の結果を術式に反映出来るよう、乳癌告知と同時に遺伝学的検査の提案を行っている。

遺伝カウンセリング室には *BRCA1/2* 遺伝学

的検査結果で病的バリエーションが検出された場合に紹介している。HBOC であった場合、治療方針については、遺伝学的検査結果判明後、遺伝カウンセリングを受けた後の意思決定前、術前等のタイミングで複数回に分けて乳腺外科でカンファレンスを行い検討している。また術前には、産婦人科と合同で適宜カンファレンスを開催している。

遺伝学的検査の結果に応じた治療計画を立て、産婦人科や形成外科と連携を取りながら、また、遺伝カウンセラーや外来看護師など多職種で患者の意思決定をサポートする体制が重要である。

結 語

遺伝性乳癌卵巣癌の患者にとって RRSO は全生存期間の延長が確認されている。また CRRM の全生存期間延長効果は不確実ではあるが、対側乳房の乳癌発生リスクは減少する。同時手術を行う場合、選択する術式によっては手術時間は長くなる傾向にあるが、手術回数を減らすことで患者の負担減少となる。また、1 例では対側乳房から潜在癌が発見されており、将来的な身体的負担、経済的負担を軽減できた。京都府内で、乳癌手術、CRRM、乳房再建術、RRSO を同時に施行できる施設は限られており、当院の症例は半数が他院からの紹介症例であった。今後も地域の病院と連携し患者の要望に応じていく予定である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*, 25: 1329-1333, 2007.
- 2) 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 DF, Antoniou AC, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyon-

net D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hoening MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*, 317:

- 2402-2416, 2017.
- 3) “遺伝性乳がん卵巣がん症候群の保険診療に関する手引き”. 一般社団法人日本乳癌学会. 2023-05-31. https://www.jbcs.gr.jp/uploads/files/info/2023/HBOC_tebiki_23.0531.pdf (参照 2025-03-12)
 - 4) 田畑里歩, 李哲柱, 糸井尚子, 岩井伸哉, 大久保智治, 明石京子, 松本真理子, 小谷達也, 柏葉匡寛, 北野早映. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群で左乳癌を発症した症例に対し, 乳癌根治術・対側リスク低減乳房切除術・リスク低減卵管卵巣摘出術を同時に施行し一次二期両側乳房再建術を行った一例. 京府医大誌, 132: 309-317, 2023.
 - 5) Lewison EF, Neto AS. Bilateral breast cancer at the Johns Hopkins Hospital. A discussion of the dilemma of contralateral breast cancer. *Cancer*, 28: 1297-1301, 1971.
 - 6) Editorial: Carcinoma of the second breast. *Br Med J*, 4: 124-125, 1973.
 - 7) Leis HP Jr, Staunton MD, Haagensen CD. Lobular carcinoma in situ in the breast: detailed analysis of 82 cases. *Am J Surg*, 121: 97-103, 1971.
 - 8) Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 250: 1684-1689, 1990.
 - 9) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Rosteck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266: 66-71, 1994.
 - 10) Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, 265: 2088-2090, 1994.
 - 11) Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G, Barfoot R, Hamoudi R, Patel S, Rice C, Biggs P, Hashim Y, Smith A, Connor F, Arason A, Gudmundsson J, Fasching C, Poustka A, Soddy J, Churaqui P, Domchek S, Easton D, Peto J, Devilee P, Cornelis RS, Lynch H, Narod S, Lenoir G, Stratton MR. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378: 789-792, 1995.
 - 12) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3, 2023.
 - 13) Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, Offit K, Robson ME. Counseling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*, 13: 581-588, 2016.
 - 14) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD012464, 2018.
 - 15) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Yoshida R, Kita M, Okawa M, Sakurai A, Sekine M, Yotsumoto J, Nomura H, Akama Y, Inuzuka M, Nomizu T, Enomoto T, Nakamura S. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. *J Hum Genet*, 63: 447-457, 2018.
 - 16) Mota BS, Riera R, Ricci MD, Costa APF, Barreto JHP, Atallah ÁN. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD008932, 2016.
 - 17) Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Kim J, Jacks LM, Morrow M, Mehrara BJ, Nathanson KL. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: a multi-institutional study. *JAMA Surg*, 153: 123-129, 2018.
 - 18) Yamauchi H, Okawa M, Yokoyama S, Nakagawa C, Sakai T, Yagata H, Iwata H, Akiyama F, Nakamura S, Yoshida R, Yoshida K, Yoshida M, Yoshida T, Yoshida H, Yoshida N, Yoshida Y, Yoshida A, Yoshida B, Yoshida C, Yoshida D, Yoshida E, Yoshida F, Yoshida G, Yoshida H, Yoshida I, Yoshida J, Yoshida K, Yoshida L, Yoshida M, Yoshida N, Yoshida O, Yoshida P, Yoshida Q, Yoshida R, Yoshida S, Yoshida T, Yoshida U, Yoshida V, Yoshida W, Yoshida X, Yoshida Y, Yoshida Z. High rate of occult cancer found in prophylactic mastectomy specimens despite thorough presurgical assessment with MRI and ultrasound: findings from the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Registration 2016 in Japan. *Breast Cancer Res Treat*, 172: 679-687, 2018.