

<特集「乳癌診療の最前線」>

遺伝性乳癌診療の動向

安 岡 利 恵*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Trends in Clinical Practice for Hereditary Breast Cancer

Rie Yasuoka

*Department of Endocrine and Breast Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

近年、遺伝性腫瘍を取り巻く環境が変化しており、特に「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であり、常染色体優性遺伝形式を示す」と定義される遺伝性乳癌卵巣癌症候群（heeditary breast and ovarian cancer, 以下 HBOC）は乳癌診療において重要な事項となっている¹⁾。

キーワード：HBOC, 乳癌, BRCA 遺伝子, PARP 阻害剤.

Abstract

In recent years, the environment surrounding hereditary tumors has changed, and in particular, it is a susceptibility syndrome of cancers such as breast cancer and ovarian cancer caused by mutations in the germline of BRCA, and has an autosomal dominant inheritance pattern. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) has become an important issue in breast cancer treatment.

Key Words: HBOC, Breast cancer, BRCA gene, PARP inhibitors.

はじめに

乳癌の5~10%は、癌の発症に関与する遺伝子の生殖細胞系列変異を有している遺伝性乳癌であると報告されている²⁾。Momozawaらにより、日本人乳癌患者7,051人を対象にBRCA1/2遺伝子を含む乳癌ハイリスク11遺伝子の多遺

伝子パネル検査を行った結果、5.7%に何らかの病的バリエーションを認め、4.2%にはBRCA1/2遺伝子病的バリエーションが検出された³⁾。このことから、日本人の遺伝性乳癌の約7割がBRCA1/2遺伝子病的バリエーションによるものと考えられ、本邦でもHBOCを中心に遺伝性乳癌の診療が急激な変化を遂げている。

令和3年2月5日受付 令和3年2月6日受理

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

ryasuoka@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.02.109

まず2018年7月に「がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の進行再発乳癌」の治療薬としてPARP阻害薬であるオラパリブが承認されたことを受けて、そのコンパニオン診断としてのBRCA analysis診断システムが保険適応となった。次に2019年6月には進行再発癌などに対するがん遺伝子パネル検査が保険適応となり、更に2020年4月からは、乳癌診療において待望であった①HBOCが疑われる患者に対するBRCA遺伝子検査(表1)、②①に伴う遺伝カウンセリング加算、③HBOC患者に対するリスク低減予防切除(乳房再建を含む)、④HBOC患者に対するサーベイランスのための乳房MRI画像検査が保険適応となった。

今後更に日常診療の中で重要性を増すと考えられる遺伝性乳癌について、HBOCを中心に述べる。

1. HBOC/BRCA 関連乳癌卵巣癌 (BRCA Associated HBOC)

1) 概要

HBOCの原因遺伝子は主に染色体17q21に位置するBRCA1遺伝子、もしくは染色体13q12-13に位置するBRCA2遺伝子で、生殖細胞系列の病的バリエーションを有することが原因とされ

る。現時点でもBRCA遺伝子以外の乳癌あるいは卵巣癌の易罹患性に関わる遺伝子が複数同定されているが、まだ実臨床では活用されていない¹⁾。例えば、2019年NCCNガイドライン第3版ではATM遺伝子病的バリエーションは乳癌のみならず「卵巣癌発症リスクを増加させる可能性あり」と記載が変更されている⁴⁾。このように、今後BRCA遺伝子以外の乳癌もしくは卵巣癌ハイリスク遺伝子について検討が進み解明されていくことで、先述のHBOCの定義が変わる可能性もあり、現在BRCA遺伝子病的バリエーションを持つ遺伝性乳癌卵巣癌については、BRCA 関連乳癌卵巣癌 (BRCA Associated HBOC) と表現されることがある。

BRCA遺伝子の最も重要な機能はDNAの二本鎖切断の相同組み換え修復 (homologous recombination repair, 以下HRR) であり、HRRと関連している遺伝子としてはBRCA遺伝子の頻度が最も高いが、ATM遺伝子やCDK12遺伝子もその関連が知られている。これらの遺伝子に病的バリエーションがあると相同組み換え修復不全 (homologous recombination deficiency, 以下HRD) をきたし、DNA損傷修復機能が主に一本鎖修復と非相同末端結合 (non-ho-

表1 BRCA 遺伝子検査の対象者基準¹⁾

<ul style="list-style-type: none"> •発症、未発症に関わらず (本人以外に) すでに家系内でBRCA1または/かつBRCA2の病的バリエーション保持が確認されている •乳癌を発症しており、以下のいずれかに当てはまる <ul style="list-style-type: none"> • 45歳以下の乳癌発症 • 60歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症 • 2個以上の原発性乳癌発症 • 第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者が1名以上がいる •卵巣癌、卵管癌および腹膜癌を発症 •男性乳癌を発症 •がん発症者で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場合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保持が疑われる
--

一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構から許可を得て転載
<https://johboc.jp/guidebook2017/toc/2-1index/cq1/>

mologous end joining, NHEJ) による不安定な修復が繰り返されるためゲノム不安定性をもたらして発癌および癌の増殖につながると推測されている⁵⁾⁶⁾。

乳癌の約5%、卵巣癌の約15%にBRCA遺伝子の病的バリエーションを認め、乳癌においては若年発症、多発性、両側性の頻度が高いと言われる。BRCA1遺伝子病的バリエーション陽性乳癌の特徴は、その約65~80%がエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびHER2すべてが陰性であるトリプルネガティブ乳癌（以下、TNBC）であり、充実腺管癌が多く、異形度および増殖能において悪性度が高く、リンパ管侵襲陽性、脈管侵襲陽性、p53陽性、そしてTNBCの中で約80%を占めるCK5/6などの発現を伴い予後不良と言われるBasal-like type乳癌などが多いとの報告がある。また、TNBCの10~20%が生殖細胞系列のBRCA遺伝子の病的バリエーションを持つとされる。一方BRCA2遺伝子病的バリエーション陽性乳癌では、ホルモン受容体陽性およびHER2陰性であるLuminal

type乳癌が約75%と多いことが特徴であり、男性乳癌の累積罹患リスクが高いとされている。加えて、前立腺癌および膵臓癌の発症リスクが一般に比べると高いことも指摘されている¹⁾⁷⁾⁸⁾。

卵巣癌においては、どちらかと言えばBRCA1遺伝子病的バリエーション保持者に累積罹患リスクが高く、組織型では約80%が漿液性癌であり、進行症例が8割ともいわれる¹⁾。

表2のようにBRCA関連HBOCと乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌の罹患リスクや関連は周知のところであるが、例えばBRCA2遺伝子病的バリエーションと骨腫瘍や咽頭癌、胆道癌、悪性黒色腫などについても報告があり、今後の症例集積が必要である⁹⁻¹²⁾。

以上の特徴を踏まえて、BRCA遺伝子検査の提供を考慮すべき対象者はいくつかの基準があるが、表1をベースにNCCNガイドラインなどを加味して対象患者の拾い上げを行うことに留意している¹⁾⁴⁾。

2) 乳房に対するサーベイランス（表3）

NCCNガイドラインでは、女性の場合は18

表2 BRCA遺伝子に病的バリエーションを持つ場合のがん発症リスク：以下より引用：Nancie P, Mary BD. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2020. Available at <http://www.genetests.org>. (Dec 2016) (2021-01-18)

癌の種類	一般集団のリスク	悪性腫瘍のリスク	
		BRCA1遺伝子	BRCA2遺伝子
乳癌	>12 %	46~87 %	38~84 %
2つめの原発性乳癌	5年以内に2 %	10年以内に21.1 % 70歳までに83 %	10年以内に10.8 % 70歳までに62 %
卵巣癌	1~2 %	39~63 %	16.5~27 %
男性乳癌	0.1 %	1.2 %	最大8.9 %
前立腺癌	69歳までに6 %	65歳までに8.6 %	65歳までに15 % 生涯で20 %
膵臓癌	0.50 %	1~3 %	2~7 %

表3 BRCA 関連 HBOC のマネジメント¹⁾²⁾(推奨グレード B: 科学的根拠があり実践するように推奨, C1: 十分な科学的根拠はないが, 細心の注意のもと行うことを考慮してもよい, C2: 科学的根拠は十分とはいえず, 実践することは基本的に勧められない)

		HBOC診療の手引き (2017年版) ¹⁾	乳癌診療ガイドライン (2018年版) ²⁾
BRCA関連HBOCの サーベイランス	年1回の乳房MRI画像検査	B	乳癌未発症に対する造影乳房MRI検診 推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:弱, 合意率: 100%
	定期的な経膈超音波検査+CA125	C1	
	前立腺がん サーベイランス	C1	
リスク低減手術	RRSO	B	挙児希望のない女性に対してRRSOの実施 推奨の強さ:1, エビデンスレベル:中, 合意率92%
	RRM	C1	乳癌未発症者におけるBRRM 推奨の強さ:2, エビデンスレベル:中, 合意率100% 乳癌既発症者におけるCRRM 推奨の強さ:1, エビデンスレベル:中, 合意率:75%
化学的予防	未発症者のタモキシフェンによる 乳癌発症予防	C2	推奨の強さ:3, エビデンスの強さ:とても弱 い, 合意率:83%
	既発症者における 予防的内分泌療法	—	特に、未発症者に関する研究は少ない。既発症 者の対側乳癌発症抑制はありそうではあるが証 明されておらず。
	経口避妊薬による 卵巣がん発症予防	C1	
膵臓がんに関しては、まだ確立されておらず記載なし			

歳～自己触診, 25歳～29歳は半年ごとの検診と1年に1回のMRI画像検査(MRI画像検査ができなければトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィ), 30歳～75歳は半年ごとの検診と1年に1回のMRI画像検査とトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィ, 75歳以上は要相談が推奨されている。男性の場合は、まだ確立されていないが, 35歳以上で自己触診と1年に1回医療機関受診, および45歳以上となればBRCA2遺伝子病的バリエーション保持者は前立腺癌の検診が推奨(BRCA1遺伝子の場合「考慮」)されている⁴⁾。

本邦でBRCA関連乳癌の画像検査の特徴として、マンモグラフィにおいて乳癌を疑う代表的な悪性所見である微細石灰化のみの所見はBRCA2遺伝子病的バリエーション陽性乳癌の50%に認めたが、BRCA1遺伝子病的バリエーション陽

性乳癌には認めなかったことや、BRCA1および2遺伝子病的バリエーション陽性乳癌ともに乳房の胸壁側に発症する傾向が指摘された。さらに、MRI画像検査で発見された乳癌は、MRI画像検査未施行で発見された乳癌よりも有意に小さかった(5mm vs 26mm)¹³⁾。また、2014年より厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業として、「わが国における遺伝性乳癌卵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」班(新井班)においても、BRCA遺伝子病的バリエーション保持者のサーベイランスにおけるMRI検診の有用性の検討がなされ、MRI画像検査によるサーベイランスの有用性が日本で初めての前向き試験として示された。しかし、MRI画像検査を併用しても必ずしも早期乳癌で発見されるとは限らないため細心の注意が必要である。

BRCA1 もしく 2 遺伝子病的バリエーション陽性乳癌のいずれかにより画像的特徴があると言われており、さらに人種、年齢や、高濃度乳房か否か、MRI 画像検査での背景乳腺造影効果 (background parenchymal enhancement, BPE) の程度などの個人差を踏まえて、特にマンモグラフィでのサーベイランスについては一律 30 歳から導入すべきなのかなど考慮されるべきと考えられ今後も検証されることが望まれる¹⁴⁾。

3) 初発乳癌の治療

2020 年 4 月から HBOC 診断目的としての BRCA 遺伝子検査が保険適応となったことにより (ただし、未発症者は自費)、乳癌発症後、適応に応じて遺伝子検査を提案し希望があれば行い、病的バリエーション保持者であれば術式や術前後治療を検討することが临床上必要となる。つまり、散発性乳癌であれば病変と希望で決定されるが、そこに BRCA 関連乳癌の予防の観点に加えられる。特に乳房温存術が可能な場合の術式選択であるが、BRCA 関連乳癌および散発性乳癌での対照比較研究では 10 年および 15 年の温存乳房内再発率は、BRCA 関連乳癌では 12%、24%、散発性乳癌では 9%、17% であり有意差はなかったとの報告もあれば、観察期間 7 年以上になると有意に増加するという報告もある¹⁵⁾¹⁶⁾。また、温存術後同側第二乳癌のリスクは放射線治療の影響は不明であるが、高くなるとされている。そのためガイドライン上は乳房切除を勧めることが弱く推奨されており、乳頭温存乳房全切除術 (nipple-sparing mastectomy, 以下 NSM) が可能な病変の広がりであっても、乳頭部の再発や第二乳癌の発症の可能性を考慮し相談しなければならない。もちろん卵巣摘出、タモキシフェン服用などの補助療法を行うことで再発率は下げられるとされており、リスクを説明した上で患者が希望すれば温存術や NSM も可能である¹²⁾。

また、術前術後化学療法については特に BRCA1 遺伝子病的バリエーション陽性乳癌は TNBC が多いこともあり、DNA 鎖内架橋を形成して DNA 障害を起こすプラチナ製剤の有効が期待されている。術前化学療法でのカルボプ

ラチンの上乗せ効果を検討した臨床試験では、HRD 高スコアや BRCA 関連乳癌では pCR が改善することが確認できたものの、散発性乳癌のように pCR が必ずしも生命予後延長に寄与しているとは結論づけられていないため、ガイドラインでは術前化学療法として推奨されていない¹²⁾¹⁷⁾。再発転移の場合でも有効性は期待されているが、何より現在本邦ではシスプラチンは乳癌に対して保険適用されておらず、カルボプラチンは HER2 陽性乳癌のみの適応となっているため BRCA 関連乳癌におけるプラチナ製剤は今後の課題である¹²⁾。現在、「十分な局所性治療および術前もしくは術後補助化学療法を終了した BRCA 遺伝子病的バリエーション保持かつ TNBC の高リスク原発乳癌患者に対する術後補助療法としてのオラパリブの有効性と安全性」についての phase III 試験が進行しており、この結果も待たれるところである。

4) リスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy, 以下 RRM) (表 3)

BRCA 関連乳癌は散発性乳癌に比して対側乳癌発症が高率であり (10 年経過で 26% vs 3%)、対側リスク低減乳房切除術 (contra-lateral RRM, 以下 CRRM) を同時もしくは異時性に施行し、乳房再建も保険適応となったため提案し施行することが可能となった¹²⁾¹⁵⁾。CRRM は乳癌の発症リスクと同時に死亡率減少効果も示されているため、ガイドラインでも強く推奨されている。一方で乳癌未発症者に対する両側リスク低減乳房切除術 (bilateral RRM, 以下 BRRM) は死亡率減少効果が不明であったこともあり弱く推奨に留まっているが、近年その死亡率減少効果の検証が散見されるようになり、今後ガイドラインの変更の可能性があると考え¹²⁾⁴⁾¹⁸⁻²¹⁾。

一方 BRCA 関連卵巣癌は経膈エコーや腫瘍マーカーである CA125 によるサーベイランスでは早期発見が困難で予後不良であるため、患者の拳児希望の点が解決できればリスク低減卵管卵巣切除術 (risk reducing salpingo-oophorectomy, 以下 RRSO) が強く推奨されている。この RRSO が BRCA 関連乳癌発症に関与するかであるが、乳癌既発症者で温存術後の乳房内

再発および対側乳癌発症を減少させるとの報告や、既発症者および未発症者においても減少傾向ははっきりしなかったとの報告もあり、見解は様々である。特に既発症者であれば術前術後補助療法が行われていることが多く、RRSOのみの乳癌発症予防の評価は困難であると想像する¹⁾²⁾⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²²⁾。

5) コンパニオン診断

DNA 損傷修復機能のメカニズムの一つとして、DNA 一本鎖切断が起こると塩基修復の作用で DNA 修復がなされるが、poly ADP-ribose polymerase (以下、PARP) がその修復に関与しており、その他に、先述のごとく HRR には BRCA 遺伝子が関与している。BRCA 関連 HBOC や、生殖細胞系列に BRCA 遺伝子の病的バリエーションを持たずとも HRD がみられる BRCAness の状態のように BRCA 遺伝子の機能が消失していれば、PARP による DNA 修復が細胞生存に必須である。しかし、PARP も阻害されると PARP および BRCA 遺伝子ともに機能障害となり、合成致死 (synthetic lethality) に至る。PARP 阻害剤であるオラパリブは、こうした基礎的背景をもとに開発され、2018 年 7 月より、OlympiAD 試験結果で「化学療法歴のある“BRCAAnalysis 診断システム”により生殖細胞系列に変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能または再発乳癌」において、化学療法に比して全生存期間 (OS) の有意差は示せなかったものの、無増悪生存期間 (PFS) 延長 (7.0 カ月 vs 4.2 カ月)、奏効率改善 (59.9% vs 28.8%) が示され保険適応となった²³⁾。

オラパリブは乳癌適応に先駆けて卵巣癌にも適応があったが、2020 年 12 月「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 (mCRPC) 患者」に対して PROfound 試験において OS を含む有用性が示されて保険適応となり、同時に POLO 試験の PFS 延長の結果を受けて、「BRCA 遺伝子変異陽性の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 (FOLFIRINOX に含まれるオキサリプラチン) 後の維持療法」適応取得した。

現在本邦では、卵巣癌に対して承認を受けて

いる PARP 阻害薬にはオラパリブ以外にニラパリブがあるが、そのコンパニオン診断のための HRD 検査である my Choice™ 診断システムが保険適応となった。その他ルカパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブといった PARP 阻害薬が待機している。その中でタラゾパリブは米国では EMBRACA 試験結果もあり進行・再発 BRCA 関連乳癌に対して米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けているが、本邦でも試験が行われている。進行・再発 BRCA 関連乳癌に対しては、PARP 阻害薬のみならず、既存の薬剤の組み合わせなどで試験も行われておりその結果も待たれ、かつ BRCAness への PARP 阻害薬の効果も今後期待される。

2. がん遺伝子パネル検査

2019 年 6 月には癌体細胞の多遺伝子を検査するがん遺伝子パネル検査 (OncoGuide™ NCC オンコパネル、および FoundationOne® CDx) が保険適応となり、乳癌診療においても HBOC のみならずその他の乳癌易罹患性遺伝性腫瘍や、それ以外の乳癌と無関係と思われた様々な遺伝性腫瘍と診断される可能性がある。その結果、治験や臨床試験へのアクセス向上、治療抵抗性を示唆する遺伝子変異の情報が得られるなど、個別化治療がさらに進み確立されていくと考えられる²⁴⁾²⁵⁾。

最 後 に

今後も遺伝性腫瘍をめぐる診断および治療環境は変化を続けていくと推察される。図 1 のごとく日常乳癌診療に遺伝子検査は組み込まれており、当科ではまずは BRCA 関連乳癌のリスクの拾い上げを適切に行い、患者の背景に配慮し他科と連携してインフォームド チョイスに必要な情報提供が行える診療体制を構築することが重要と考える。実際、PARP 阻害薬の適応の検索目的のコンパニオン診断検査であっても引いては BRCA 関連 HBOC の診断をしていることであり、すべての施設で遺伝子診療の環境は整えられないため、当院と関連施設で連携を行い遺伝カウンセリング協力体制をとっている。

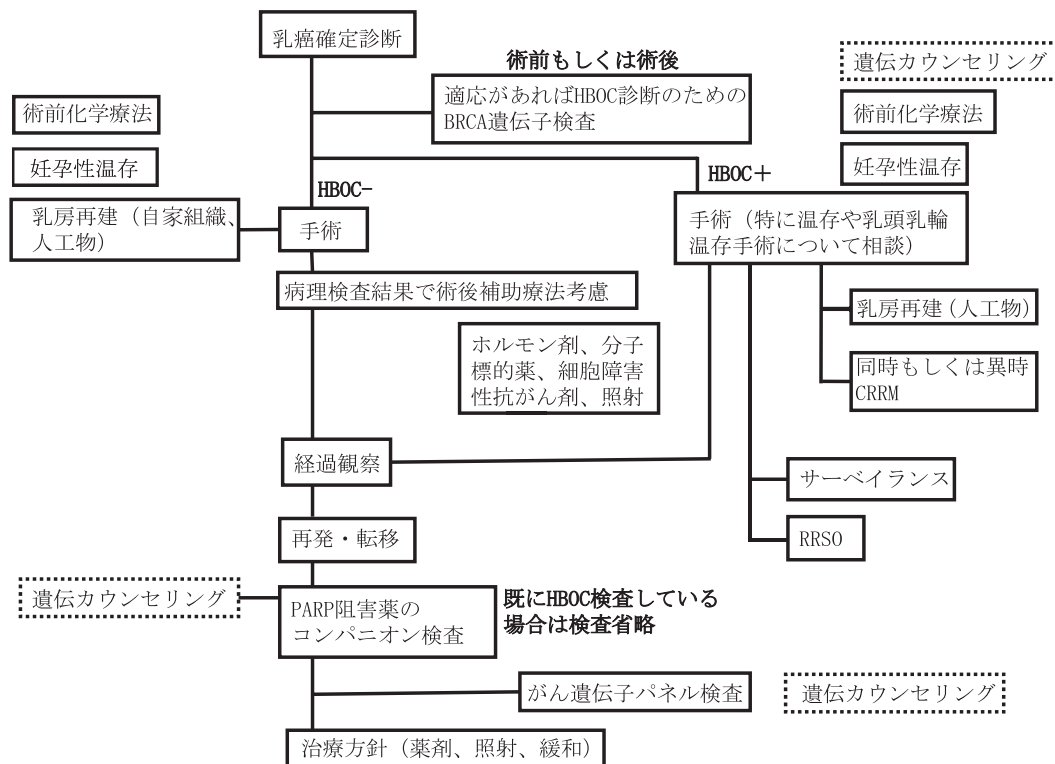


図1 現在の当科での乳癌日常診療の流れ：保険診療適応拡大により、日常診療内に HBOC 診断検査やコンパニオン診断，がん遺伝子パネル検査が組み込まれるようになった。なお，遺伝相談室での遺伝カウンセリングは自費診療（点線部）である。

遺伝性乳癌は BRCA 関連 HBOC 以外にも Li-Fraumeni 症候群 (TP53 遺伝子)，遺伝性びまん性胃癌 (CDH1 遺伝子)，Cowden 病 (PTEN 遺伝子)，Peutz-Jeghers 症候群 (STK11 遺伝子) などが代表的で，これらの易罹患者遺伝子検査やがん遺伝子パネル検査が普及すると予期せぬ病的バリエーションも検出されるようになってくると考える。その為には当科のみならず遺伝相談室をはじめ，他科との協力連携が今まで以上に

重要と考え，患者により良い診療を届けられるよう医療者側も組織はもとより個々でゲノム・リテラシーを高める努力を続けることが求められる。

以上，HBOC を中心に最近の遺伝性乳癌診療の動向について報告する。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「わが国における遺伝性乳癌卵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」班編。“遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き 2017 年版 (CQ1 改訂)”。<https://johboc.jp/guidebook2017/>, (2021-1-20)
- 2) 日本乳癌学会編。“乳癌診療ガイドライン 2018 年版”。一般社団法人日本乳癌学会。2020-08-23. <https://jbcsg.jp/guideline/2018/>, (2021-1-20)
- 3) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, Katagiri T, Yoshida T, Nakamura S, Sugano K, Miki Y, Hirata M, Matsuda

- K, Spurdle AB, Kubo M. Germline pathogenic variations of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nature Communication*, 9: 4083, 2018.
- 4) National Comprehensive Cancer Network. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology". <https://www.nccn.org>. (2021-01-22)
- 5) Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*, 22: 5784-5791, 2003.
- 6) Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*, 22: 5784-5791, 2003.
- 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 Japan. *Breast Cancer*, 22: 462-468, 2015.
- 8) Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukumoto T, Tmi M, Nomizu T. Clinicopathologic analysis of BRCA1-or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japan women. *Cancer*, 85: 2200-2205, 1999.
- 9) Pilarski R. The role of BRCA testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 39: 79-86, 2019.
- 10) Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*, 121: 269-275, 2015.
- 11) van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, Menko FH, Gomez Garcia EB, Klijn JG, Hogervorst FB, van Houtwelingen JC, van't Veer LJ, Rookus MA, van Leeuwen FE; Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*, 42: 711-719, 2005.
- 12) 寺島健志. がんゲノム医療の新しい時代—胆道癌・膵癌における Precision Medicine—遺伝性乳癌・卵巣癌症候群と膵癌・胆道癌. *胆と膵*, 40: 1369-1374, 2019.
- 13) Murakami W, Tozaki M, Nakamura S, Ide Y, Inuzuka M, Hirota Y, Murakami K, Takahama N, Ohgiya Y, Gokan T. The clinical impact of MRI screening for BRCA mutation carriers. *Breast Cancer*, 26: 552-561, 2019.
- 14) 戸崎光宏. 遺伝性乳がんハイリスクグループに対する検診～現状と課題～ハイリスクグループに対する乳房 MRI の位置づけ. *日乳癌検診学会誌*, 29: 15-20, 2020.
- 15) Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, Harris EE, Gaffney DK, Haffty BG, Dawson LA, Narod SA, Olivotto IA, Eisen A, Whelan TL, Olopade OI, Isaacs C, Merajver SD, Wong JS, Garber JE, Weber BL. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*, 24: 2437-2443, 2006.
- 16) Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 144: 443-455, 2014.
- 17) Von Minckwitz G, Timms K, Untch M, Elkin EP, Fasching PA, Salat AS, Reza M, Blohmer JU, Zahm DM, Jackisch C, Gerber B, Klare P, Kummel S, Eidtman H, Paepke S, Reid JE, Nekjudova V, Hartmen AR, Loibl S. Prediction of pathological complete response (pCR) by Homologous Recombination Deficiency (HRD) after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with TNBC: Results from GeparSixto. *J Clin Oncol*, 33, 2015.
- 18) 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 carrier with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304: 967-975, 2010.
- 19) Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hooning MJ, Seynaeve C. 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*, 136: 668-677, 2015.
- 20) Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, Yu B, Xu T, Cai H, Zou Q. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res*, 22: 3971-

- 3981, 2016.
- 21) Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, Jenner DJ, Oldenburg HSA, van Engelen K, de Vries J, van Asperen CJ, Devilee P, Blok MJ, Kets CM, Ausems MGEM, Seynaeve C, Rookus MA, Hooning MJ. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 177: 723-733, 2019.
- 22) Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, Gomez Garcia EB, Kets CM, van Leeuwen FE, Meijers-Heijboer HE, Mourits MJ, van Os TA, Vasen HF, Verhoef S, Rookus MA, Hooning MJ. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst*, 107: 157-166, 2015.
- 23) 坂東裕子. PARP 阻害薬 (BRCA 関連乳癌, 遺伝性乳癌卵巣癌症候群). *内分泌外会誌*. 36: 107-111, 2019.
- 24) 杉本猛樹. 遺伝性乳がんハイリスクグループに対する検診～現状と課題～乳癌易罹性遺伝性腫瘍診療の基本—遺伝性乳がん卵巣癌症候群 (HBOC) を中心に. *日乳癌検診学会誌*, 29: 1-7, 2020.
- 25) 伊藤良則, 深田一平, 山口茂夫, 小島勇貴, 岩田広治, 佐藤綾花, 森由希子. 特集がん遺伝子パネル検査の現状と展望. *乳癌の臨床*, 34: 5-65, 2019.

著者プロフィール



安岡 利恵 Rie Yasuoka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学・助教

略 歴：1993年3月 徳島大学医学部 卒業

1993年4月 京都府立医科大学附属病院第一外科

1995年4月～1997年3月 西陣病院外科

1997年4月～1999年3月 京都府立医科大学附属病院消化器外科

1999年4月～2018年12月 関連病院外科勤務

2019年1月～京都府立医科大学附属病院内分泌・乳腺外科

2020年1月～現職

専門分野：乳腺外科

- 主な業績：1. Sakakura C, Hagiwara A, Nakanishi M, Yasuoka R, Shirasu M, Togawa T, Taniwaki M, Yamagishi H. *Hepatogastroenterology*, **46**: 3175-3177, 1999.
2. Nakanishi M, Sakakura C, Fujita Y, Yasuoka R, Aragane H, Koide K, Hagiwara A, Yamaguchi T, Nakamura Y, Abe T, Inazawa J, Yamagishi H. Genomic alterations in primary gastric cancers analyzed by comparative genomic hybridization and clinicopathological factors. *Hepatogastroenterology*, **47**: 658-662, 2000.
3. Sakakura C, Hagiwara A, Shirasu M, Yasuoka R, Fujita Y, Nakanishi M, Aragane H, Masuda K, Shimomura K, Abe T, Yamagishi H. Polymerase chain reaction for detection of carcinoembryonic antigen-expressing tumor cells on milky spots of the greater omentum in gastric cancer patients: a pilot study. *Int J Cancer*, **95**: 286-289, 2001.
4. Aragane H, Sakakura C, Nakanishi M, Yasuoka R, Fujita Y, Taniguchi H, Hagiwara A, Yamaguchi T, Abe T, Inazawa J, Yamagishi H. Chromosomal aberrations in colorectal cancers and liver metastases analyzed by comparative genomic hybridization. *Int J Cancer*, **94**: 623-629, 2001.
5. Yasuoka R, Sakakura C, Shimomura K, Fujita Y, Nakanishi M, Aragane H, Hagiwara A, Bamba M, Abe T, Yamagishi H. Mutations in exon 11 of the c-kit gene in a myogenic tumor and a neurogenic tumor as well as in gastrointestinal stromal tumors. Utility of c-kit mutation as a prognostic biomarker for gastrointestinal mesenchymal tumor. *Dig Surg*, **20**: 183-191, 2003.
6. Fujita Y, Sakakura C, Shimomura K, Nakanishi M, Yasuoka R, Aragane H, Hagiwara A, Abe T, Inazawa J, Yamagishi H. Chromosome arm 20q gains and other genomic alterations in esophageal squamous cell carcinoma, as analyzed by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Hepatogastroenterology*, **50**: 1857-1863, 2003.
7. Sakakura C, Hagiwara A, Yasuoka R, Fujita Y, Nakanishi M, Shimomura K, Tamura N, Inazawa J, Abe T, Yamagishi H. Inhibition of gastric cancer cell proliferation by AIB1-specific antisense oligonucleotides and a synthetic peptide containing a nuclear receptor interaction motif. *京都府立医科大学雑誌*, **110**: 851-863, 2001.
8. Monzawa S, Washio T, Yasuoka R, Mitsuo M, Kadotani Y, Hanioka K. Incidental detection of clinically unexpected breast lesions by computed tomography. *Acta Radiol*, **54**: 374-379, 2013.
9. 安岡利恵, 埴岡啓介, 満尾 学. 乳癌に対する乳房温存術および放射線治療後に発症した乳腺血管肉腫の1例. *日臨床外科学会誌*, **75**: 2976-2981, 2014.