

## 特集：遺伝子とがん

## 乳癌診療におけるゲノム医療

## Genomic medicine in breast cancer management

金子 耕 司 佐藤 信 昭 神 林 智 寿 子  
長谷川 美 樹 諸 和 樹Koji KANEKO, Nobuaki SATO, Chizuko KAMBAYASHI  
Miki HASEGAWA and Kazuki MORO

## 要 旨

乳癌は女性のがんのなかで最も多いがんであり、罹患率、死亡率ともに増加の一途をたどっている。近年、個人のゲノム（遺伝子）情報に基づき、個人ごとの違いを考慮したゲノム医療への期待が高まる中、2017年10月24日に「第3期がん対策推進基本計画」が閣議決定され、がんゲノム医療等を推進していくことが個別目標として掲げられた。

乳癌診療においても個人のゲノム情報が利用され、治療の個別化やさらなる治療成績の向上が試みられている。今回、乳癌診療におけるゲノム医療の現状を概説する。

## はじめに

現在、わが国のがんによる死亡者数は年間37万人を超え、死亡原因の第1位を占める。2007年4月のがん対策基本法が施行され10年が経過するが、当初の目標として設定された、がんの年齢調整死亡率の20%の減少の達成はできなかった。このような状況の中、2017年10月24日に「第3期がん対策推進基本計画」が閣議決定され、全体目標として、「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す。」というスローガンを掲げ、

① 科学的根拠に基づくがん予防・がん検診の充実  
～がんを知り、がんを予防する～

がんを予防する方法を普及啓発するとともに、研究を推進し、その結果に基づいた施策を実施することにより、がんの罹患率を減少させる。国民が利用しやすい検診体制を構築し、がんの早期発見・早期治療を促すことで、効率的かつ持続可能ながん対策を進め、がん死亡者の減少を実現する。

② 患者本位のがん医療の実現

～適切な医療を受けられる体制を充実させる～  
ビッグデータや人工知能（Artificial Intelligence）を活用したがんゲノム医療等を推進し、個人に最適化された患者本位のがん医療を実現する。また、がん医療の質の向上、それぞれのがんの特性に応じた

がん医療の均てん化・集約化及び効率的かつ持続可能ながん医療を実現する。

③ 尊厳を持って安心して暮らせる社会の構築  
～がんになっても自分らしく生きることのできる地域共生社会を実現する～

がん患者が住み慣れた地域社会で生活していく中で、必要な支援を受けることができる環境を整備する。関係者等が、医療・福祉・介護・産業保健・就学支援分野と連携し、効率的な医療・福祉サービスの提供や、就労支援等を行う仕組みを構築することで、がん患者が、いつでもどこに居ても、安心して生活し、尊厳をもって自分らしく生きることのできる地域共生社会を実現する。

ということを3つの柱とした。

がんゲノム医療においては、ゲノム情報等を活用し、個々のがん患者に最適な医療を提供するため、「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」や「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」の報告書を踏まえ、本基本計画に基づき、段階的に体制整備を進め、また、「がんゲノム医療推進コンソーシアム」を形成すること、2年以内に拠点病院等の見直しに着手することなど、がんゲノム医療を提供するための体制整備の取り組みを進めることが、個別目標として掲げられた（図1）<sup>1)</sup>。

乳癌は以前より、エストロゲン受容体やHER2受

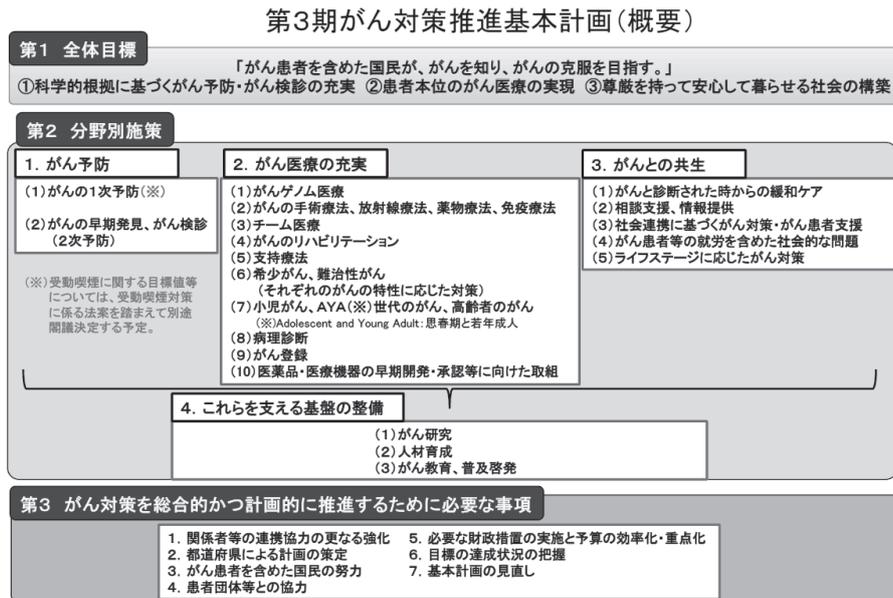


図1 第3期がん対策推進基本計画 厚生労働省のホームページより抜粋

容体発の有無により治療法が決定され、治療成績の向上が図られてきた癌腫であり、固形腫瘍におけるゲノム医療の先駆けを実践してきたといっても過言ではない。今回、乳癌診療におけるゲノム医療の現状を概説する。

### I がんゲノム

腫瘍学の名著である「デヴィータ がんの分子生物学」のPart1の冒頭で、がんは本質的に遺伝子異常に起因する疾患であり、体細胞ゲノムにおける異常の蓄積によって進展すると記されている。過去10年間におけるヒトゲノム配列の解読と新たなDNA配列決定(シーケンス)技術の開発によって、発がんメカニズムに関する我々の知識は大きく進歩した。またその知見によって、以下に述べるようにがん研究のさまざまな面に大きな変化が訪れたといえる。

- ① がんの分類が、病理学的なものからゲノム情報にもとづいた形へと変化しつつある。
- ② 発がん原因遺伝子を標的とした抗がん剤の成功によって、がんにおける体細胞変異が適切な治療標的であることが証明された。
- ③ がんのゲノム情報を利用することで、それぞれの患者に最適な治療法を個別にデザインできるようになった。
- ④ がんゲノムに固有の異常は、がんの診断およびフォローアップにおいてきわめて感度のよいバイオマーカーとなる。
- ⑤ 現在行われている大規模ながんゲノム配列再決定(リシーケンス)事業によってさらなる治療

標的が発見され、それは新しいタイプの抗がん剤をもたらすことになる<sup>2)</sup>。と述べられ、まさに乳癌診療においても、上記項目に当てはまる変化が起きている。

### II 乳癌診療におけるゲノム医療

#### 1. 乳癌診療の実際

乳癌診療は、受診者が、乳癌検診での要精査、乳房腫瘍、あるいは血清乳頭分泌などを主訴に外来受診すると、マンモグラフィー検査や超音波検査で病変の有無を確認し、病変が存在した場合は、穿刺吸引細胞診や針生検を行い乳癌の確定診断を行う。確定診断がついた後は、がんの臨床病期(ステージ)を評価し、初期治療としては手術療法、薬物療法、放射線療法を組み合わせで行う。手術療法に関しては、乳房MRI検査・CT検査で乳房におけるがんの広がり进行评估したうえで、患者の希望も踏まえ、乳房部分切除術あるいは乳房切除術がよいのかを決定する。また、乳房切除の場合は、患者が希望し、リンパ節に明らかな転移がなければ、乳房再建術を行う。腋窩リンパ節の転移の有無の評価は、術前に明らかな転移がなければセンチネルリンパ節生検を行い、転移が疑われる場合は腋窩リンパ節郭清術を行う。術後病理検査の結果を確認し、必要に応じて術後薬物療法(内分泌療法、化学療法、分子標的療法)を行う。部分切除症例には温存乳房への放射線療法を施行する。また術後に補助化学療法を行うことが確実であるようなケースには、術前に化学療法を行った後、手術を施行するといった治療が、標準的に行われている。また、一連の診断から治療にお

いて考慮すべき病態として遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome, 以下 HBOCと記載する) を常に念頭に置く必要がある。

2. 乳癌の分類と術後補助療法の変遷

乳癌の初期治療に関する国際的合意を形成するため、スイスの古都St.Gallenで1978年から2～4年に1回の割合で開催され、2003年に開催された第8回からは“International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer”に名称が変更された。当時は術後化学療法の適応をリンパ節転移の有無およびホルモン療法に対する感受性の有無、病理学的浸潤径、病理学的グレード、年齢によってリスクカテゴリーを決定し、推奨される初期治療が選択されていた(表1, 2)<sup>3)</sup>。

2000年にPerouらによって、cDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析技術を用い、乳

癌の内因性サブタイプ分類 (intrinsic subtype) の概念が提唱された<sup>4)</sup>。その後、分類や基準に修正、改良が行われ、現在のluminal A type, luminal B type, ERBB2+type (HER2-enriched type), basal-like type, normal breast-likeの5型に分類され、当初は新しい予後因子としての分類であった(図2)<sup>5)</sup>。その後、化学療法のみならず内分泌療法に関しても、治療効果についてサブタイプ分類との相関がみられ、サブタイプ分類は薬剤感受性を示す効果予測因子としての側面が重要視されるようになった<sup>6)~8)</sup>。しかし、日常臨床においてマイクロアレイによる遺伝子発現情報を得ることは困難であることから、より簡易的なサブタイプの分類が必要とされ、Cheangらの報告などから<sup>9)</sup>、免疫組織化学的方法 (IHC法) による、エストロゲン受容体 (ER) /プロゲステロン受容体 (PgR) /HER2/Ki67発現情報の組み合わせを用い

表1 腋窩リンパ節転移陰性症例のリスク分類

リスクカテゴリー	ホルモン感受性	ホルモン非感受性
最小リスク	ERおよびまたはPgRが発現しており、さらに以下のすべての条件を満たす ・病理学的浸潤径2cm以下 ・グレード1 ・年齢35歳以上	適応なし
標準リスク	ERおよびまたはPgRが発現しており、さらに以下のいずれか1つに該当 ・病理学的浸潤径2cmを超える ・グレード2～3 ・年齢35歳未満	ERおよびまたはPgRが発現していない

表2 手術後乳癌患者における薬物療法の選択

リスクカテゴリー		ホルモン療法に対する感受性			
		感受性		非感受性	
		閉経前	閉経後	閉経前	閉経後
腋窩リンパ節転移陰性	最小リスク	タモキシフェンまたはなし	タモキシフェンまたはなし	該当せず	
	標準リスク	Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制) + タモキシフェン(±抗癌剤) または 抗癌剤→タモキシフェン[±Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)] または タモキシフェン または Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)	タモキシフェン または 抗癌剤→タモキシフェン	抗癌剤	
腋窩リンパ節転移陽性		抗癌剤→タモキシフェン[±Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)] または Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制) + タモキシフェン(±抗癌剤)	抗癌剤→タモキシフェン または タモキシフェン		

て、Luminal A-like type, Luminal B-like type, HER2 type, Triple Negative typeといった代替的な分類により、治療法を選択するようになった。それぞれのサブタイプに対する術後化学療法を選択はSt. Gallen 2015で表3のように提唱されている<sup>10)</sup>。

しかし、この方法では患者個人の予後や治療効果を予測するには十分とはいえず、近年、個々の患者

の再発リスクまた治療効果を適切に判断するために、種々の多遺伝子アッセイが開発・実用化され、より個々の患者に適した治療を選択する時代となってきた(表4)<sup>11)</sup>。以下、「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2015年版」の中にも述べられているOncotype DX, MammaPrint, PAM50, Curebest 95GC Breastについて概説する<sup>12)</sup>。

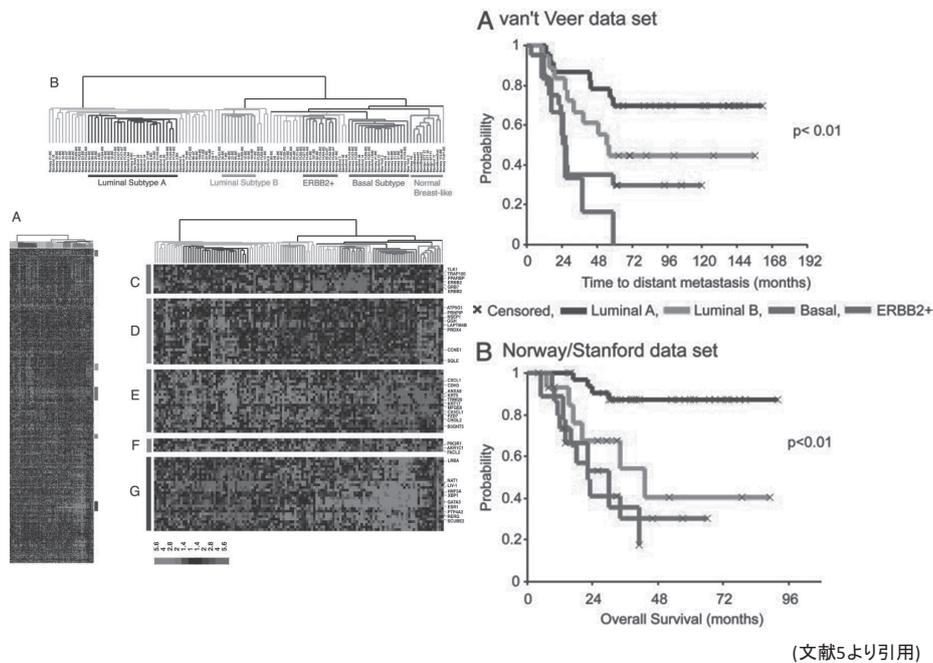


図2 遺伝子発現プロファイルによるintrinsic subtype分類および予後の違い

表3 サブタイプ別の術後全身治療 (St. Gallen 2015)

臨床的サブタイプ分類	治療	
OTriple Negativeタイプ	アンスラサイクリン、タキサンを含む化学療法	BRCA遺伝子変異がある場合はブランチ製剤を含むレジメン
OER陰性HER2陽性 T1a 腋窩リンパ節転移陰性 T1b, c腋窩リンパ節転移陰性	全身治療なし 化学療法トラスツマブ	パクリタキセル+トラスツマブ(1年)も考慮 心機能障害などアンスラサイクリン不適症例ではTCHも考慮
T>2または腋窩リンパ節転移陽性	アンスラサイクリン+タキサン+トラスツマブ(1年)	
OER陽性HER2陽性	上記治療に加え閉経状況に応じた内分泌療法	
OER陽性HER2陰性(Luminalタイプ)	閉経状況に応じた内分泌療法	4個以上のリンパ節転移がある場合は、化学療法を検討する
・Luminal A-like (ER/PgR高発現、Ki-67低値、T≤2、腋窩リンパ節転移0~3個)	閉経前 低リスク: タモキシフェン5年 その他: タモキシフェン5~10年 卵巣機能抑制+タモキシフェン 卵巣機能抑制+エキセメスタン	
閉経後 低リスク その他	タモキシフェン5年 アロマトラーゼ阻害薬から開始し延長治療考慮	5年以上のアロマトラーゼ阻害薬投与はエビデンスなし
・Luminal B-like (ER/PgR低発現、Ki-67高値、T≥3、腋窩リンパ節転移≥4)	上記内分泌療法に加え化学療法が併用されることが多い	多遺伝子アッセイにより予後良好の場合は化学療法を省略可能

表4 実用化されている乳がん予後予測のための多遺伝子アッセイ

検査名	MammaPrint	Oncotype Dx	Theros	MapQuant Dx	Prosigna PAM50	Curebest 95 GC Breast
開発会社	Agendia	Genomic Health	Biotheranostic	Ipsogen	NanoString Technologies	Sysmec
解析のタイプ	70遺伝子解析	21遺伝子解析	HOXB13IL17R(H/1)の2遺伝子の比率と分子グレードインデックス	97遺伝子解析	50遺伝子解析	95遺伝子解析
組織サンプル	生検体 凍結標本 FFPEサンプル	FFPEサンプル	FFPEサンプル	生検体 凍結標本 FFPEサンプル	FFPEサンプル	凍結標本
技術	DNA microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	DNA microarrays	DNA microarrays	DNA microarrays
公認研究所	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
適応	61歳未満、ERの発現状況、リンパ節転移の有無(有の場合1~3個まで)にかかわらずStage I/IIの症例	ER陽性、Stage I~III(T3N1まで)	ER陽性	ER陽性でgrade 2	閉経後ER陽性リンパ節転移陰性の場合(Stage I/II)リンパ節転移陽性の場合(Stage II/III)	ER陽性、リンパ節転移陰性の症例(ただし術前薬物療法を受けていないこと)
FDA認可	Yes	No	No	No	Yes	No

ER : estrogen receptor, FDA : Food and Drug Administration, Q-RT-PCR : quantitative reverse-transcriptase-polymerase chain reaction

(文献11を改変)

#### ① Oncotype DX

Oncotype DXはホルマリン固定された乳癌組織からRNAを抽出し、RT-PCR法で21種類の遺伝子を測定しluminal type乳癌の予後と治療効果を予測するアッセイである。その結果は0~100のrecurrence score (RS)として計算され、3つのリスク群(低リスク:RS<18, 中間リスク:RS18~30, 高リスク:RS>30)に分類される。

予後因子としての検討は、ER陽性リンパ節転移陰性乳癌に対してタモキシフェン投与群とプラセボ群の予後を比較したNSABP B-14のタモキシフェン投与群を対象に行われた。この結果、低RS群は高RS群に比較して有意に予後良好であり、多変量解析の結果、RSが最も強い予後因子であった<sup>13)</sup>。リンパ節転移陽性、閉経後ER陽性乳癌でもSWOG8814(タモキシフェン単独群 vs CAF)のタモキシフェン単独群を用いた検討で、RSは予後因子であった<sup>14)</sup>。

また化学療法の効果予測に関しては、リンパ節転移陰性・ER陽性乳癌を対象にタモキシフェン単独群とタモキシフェン+化学療法(MF, CMF)群を比較したNSABP B-20と上述したSWOG8814のサンプルを用いて検証が行われた。その結果、化学療法の効果は高RS群においてみられ、低RS群では効果は少なく、中間リスク群については明確な結果は得られなかった<sup>15)</sup>。現在、中間RS群に対する化学療法の効果を検証する前向き試験、TAILORx(The Trial Assigning Individualized Options Treatment)や、リンパ節転移陽性症例でのOncotype DXの有用性を評価するSWOG1007(Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer: RxPONDER)が進行中である。

#### ② MammaPrint

MammaPrintは、細胞周期、増殖、浸潤、転移、

血管新生、シグナル伝達に関連する70遺伝子を用いたDNAマイクロアレイ解析で、予後不良群と予後良好群とに分類する<sup>16)</sup>。当初は凍結または生検体のみであったが、現在ではホルマリン固定検体のみを取り扱いとなっている。Oncotype DXがホルモン陽性乳癌を対象にしているのと異なり、MammaPrintはすべてのサブタイプの乳癌(Stage I/IIでリンパ節転移が3個まで)を対象としている。

最初のvalidation studyは、295症例(53歳以下、腫瘍径5cm未満、リンパ節転移症例144例、ER陰性66例を含む)に対する検証であった。180症例が高リスク群、11症例が低リスク群と診断され、それぞれの10年生存率、10年無遠隔再発率はともに低リスク群が有意に予後良好であり、予後予測が可能であることがあきらかとなった。またこの症例群のリンパ節転移陰性症例151症例について、St. Gallen expert criteria, NIHのコンセンサス基準と比較した結果、MammaPrintではより正確に予後予測を行うことが可能であった<sup>17)</sup>。また61才未満、T1/2の無治療のリンパ節転移陰性乳癌302例の検討でも、MammaPrintでの予後予測はインターネット上で利用可能な予後予測ツールであるAdjuvant! Onlineに比較してより正確であった<sup>18)</sup>。このようにMammaPrintは予後因子として確立されているものの、薬剤の効果予測に関するエビデンスは十分でなかったが、早期乳癌を対象に化学療法の効果予測を明確にするためのランダム化比較試験であるMINDACT(Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy)試験の結果が2016年に公表された。この試験はStage I~IIIでリンパ節転移3個までの手術可能な乳癌患者のうち、Adjuvant! Online

による臨床上の再発可能性リスク (clinical risk) と MammaPrintによる再発可能性リスク (genomic risk) とが異なる結果であった患者群 (discordant) を、無作為に抗癌剤治療施行群と施行しない群とに割り付けて、予後を比較する試験デザインである。いずれのriskも低い群には化学療法は省略されたが、5年無再発生存率は97.6%と良好であった。いずれのriskも高い群には化学療法が施行された。discordant群の clinical risk High/genomic risk Low群, clinical risk Low/genomic risk High群については、いずれの群も抗癌剤の上乗せによる予後改善効果は認められなかった。以上によりclinical riskが低いと評価される患者には化学療法の上乗せによる予後改善効果が認められないため、抗癌剤投与およびMammaPrintによるリスク評価は不要であり、またclinical riskが高いと評価される患者においてはMammaPrintを用いることによって、化学療法を省略できる可能性があることが示された<sup>19)</sup>。

### ③ PAM50

Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50) はホルマリン固定検体から抽出したRNAから、intrinsic subtypeのsignature遺伝子と考えられる50種類の遺伝子の発現量の計測をするAssayで、これらsignature遺伝子から計測されたRisk of Recurrence (ROR) スコアにより低、中、高の再発危険群に予後を層別化することができ<sup>20)</sup>、従来のT因子やN因子と言った古典的な予後予測因子よりも、乳癌患者の予後を正確に反映することが示された<sup>21)</sup>。PAM50の予後因子としての有用性検討はATAC試験でタモキシフェンまたはアナストロゾール治療を受けた閉経後患者1017例のサンプルを用いて行われた。RORはリンパ節転移の有無にかかわらず、10年遠隔無再発リスクと連続的に相関し、Oncotype DX再発スコアとの比較では、RORは再発高リスクと中間リスクをよりよく分離可能であった<sup>22)</sup>。PAM50は術後補助療法に関するデータはなく、現時点では予後予測ツールとして用いられる。現在、PAM50の臨床的有用性を試験する大規模な第III相ランダム化比較試験 (OPTIMA試験) が英国で行われている。

### ④ Curebest 95GC Breast

大阪大学で開発された国産のmulti-gene assayである。乳癌患者の公共のデータベースから、ER陽性、リンパ節転移陰性、術後無治療もしくはタモキシフェンのみで治療された乳癌患者549例の臨床情報と原発巣の網羅的遺伝子発現解析情報を抽出し、再発に関係する95個の遺伝子群が選択され、症例を高リスク群と低リスク群に分類した<sup>23)</sup>。また、ER陽性、リンパ節転移陰性、術後タモキシフェンのみで治療された乳癌患者459例でOncotype DXとの予測精度の比較検討がされた。その結果、どちらのアッ

セイでも予後を分類することが可能であったが、2つを組み合わせることでより術後化学療法が不要と考えられる低リスク群を抽出することが可能であった。またCurebest 95GC BreastはOncotype DXにおけるintermediate riskグループをさらに高リスク群と低リスク群の2群に有意に分類できることが示された<sup>24)</sup>。

上述した4つのアッセイは、日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインにおいてOncotypeは推奨グレードB、MammaPrint、PAM50、Curebest 95GC Breastは推奨グレードC1となっている<sup>12)</sup>。日本では、これらの検査は未だ保険適応ではなく高額な自費検査となっており、広く普及しているとはいえない。また、これらのアッセイも薬物の効果予測因子としてのデータは不十分である。現在進行中の前向き試験の結果からのエビデンスが蓄積することで、より適切な薬物療法の選択が可能になることを期待する。

### 3. センチネルリンパ節生検におけるOSNA (one-step nucleic acid amplification assay) 法

臨床的腋窩リンパ節転移陰性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検は標準治療として確立している。術中のセンチネルリンパ節転移診断には、摘出したリンパ節の凍結切片作成による術中迅速病理検査が以前から一般的に行われてきた。しかし、病理検査では摘出リンパ節の割面しか転移の有無を評価できず、その精度には限界がある。また、術中迅速病理診断の感度は術後永久組織診より劣り、術後にその判定が覆る場合があるといった問題が存在した。これらの問題を解決すべく、OSNA法が開発された。

OSNA法はその文字通りに核酸の増幅を1工程で行うものである。摘出されたリンパ節を専用可溶化液で溶解し、その溶解液を専用の遺伝子増幅検出装置にセットして対象とする標的mRNAをRT-LAMP (reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification method) 法にて増幅し、その際に析出する副産物のピロリン酸マグネシウムによる検体の濁度変化を、透過光により測定してコピー数として表し評価を行う方法である。標的mRNAとしては、①転移陽性リンパ節中における発現量が高く、他方、転移陰性リンパ節中における発現量は低いmRNA、②乳癌患者の転移陽性リンパ節において広く発現しており、かつその発現量が組織型および個人によって大きく変動しないmRNAが検索され、CK19 (cytokeratin 19)、CEA (CEACAM5)、MGB1 (mammaglobin) など7遺伝子が候補とされ、このうち転移陽性リンパ節と転移陰性リンパ節での発現量の差が大きいものとして、CK19が選択された。結果はコピー数という数値にて定量的に評価し、マクロ転移、ミクロ転移、転移陰性の判断が可能である<sup>25)</sup>。OSNA法は、リンパ節全体の評価が可能で、客観性、

定量性に優れた方法であり，病理医不在の施設においてもセンチネルリンパ節生検を行うことが可能となった。

**4. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC)**

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) は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<sup>26)~28)</sup>。現時点でBRCA1やBRCA2以外の乳癌あるいは卵巣癌の易罹患性に関わる複数の遺伝子が想定されている。このような単一遺伝子の変異により易罹患性に関わる遺伝子腫瘍は，乳癌の5~10%を占めるとされる(図3, 表5)<sup>29)30)</sup>。

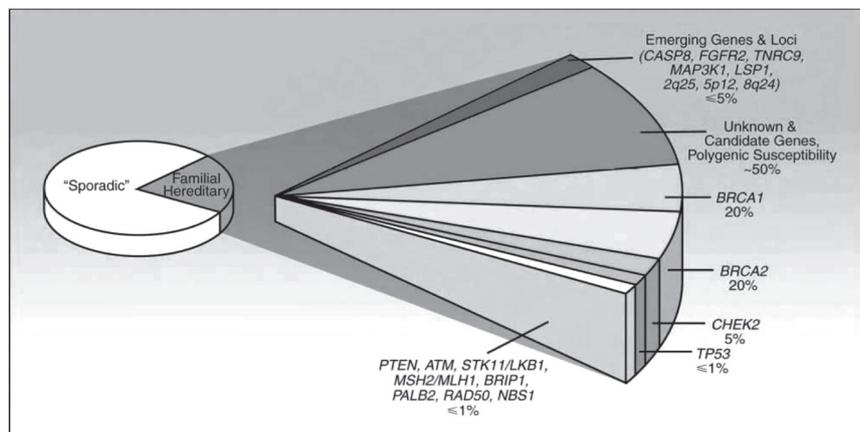
HBOCの診療に対する包括的な診療のためには以

下にあげるといった対応が含まれる。

- ① HBOCが疑われる患者の適切な拾い上げ
- ② 遺伝学的検査を含めた診断確定プロセスと遺伝カウンセリングの提供
- ③ 診断に基づいた治療選択とその提供
- ④ 今後の発症を見据えたサーベイランスの提供
- ⑤ 一次予防，二次予防法の提供
- ⑥ リスクのある血縁者へのアプローチ

これらの医療を単一の診療科が担うことは不可能であり，適切な診療を提供するためには，乳腺外科，婦人科，遺伝診療部門の緊密な連携が不可欠となる<sup>31)</sup>。

HBOC診療において重要と考えられることを，乳腺外科の立場から述べてみたい。HBOC診療の研究・診療の最も重要な目的は，通常のがん診療と同じ



家族性乳癌は全乳癌の20~30%を占める。BRCA1とBRCA2は遺伝性乳癌卵巣癌症候群に関連する主要な高浸透遺伝子であり，合わせると遺伝子乳癌の半分近くを占める。

図3 乳癌感受性遺伝子 (文献29より引用)

表5 高浸透率および中浸透率乳癌感受性遺伝子

Syndrome	Gene or locus (chromosomal location)	Neoplasm	Lifetime risk
Genes with high-penetrance mutations			
Hereditary breast/ovarian cancer syndrome	BRCA1 (17q12-21)	Female breast, ovarian cancer	40-80%
	BRCA2 (13q12-13)	Male and female breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancer	20-85%
Li-Fraumeni syndrome	TP53 (17p13.1)	Breast cancer, sarcomas, leukemia, brain tumours, adrenocortical carcinoma, lung cancers	56-90%
Cowden syndrome	PTEN (10q23.3)	Breast, thyroid, endometrial cancer Other: benign hamartomas, macrocephaly	25-50%
Peutz-Jeghers syndrome	STK11 (19p13.3)	Breast, ovarian, cervical, uterine, testicular, small bowel, and colon carcinoma Other: Hamartomatous polyps of the small intestine, mucocutaneous pigmentation	32-54%
Hereditary gastric cancer	CDH1 (16q22.1)	Hereditary diffuse gastric, lobular breast, colorectal cancer	60%
Moderate-penetrance mutations			
ATM-related	ATM (11q22.3)	Breast and ovarian cancers	15-20%
CHEK2-related	CHEK2 (22q12.1)	Breast, colorectal, ovarian, bladder cancers	25-37%
PALB2-related	PALB2 (16p12.1)	Breast, pancreatic, ovarian cancer, male breast cancers	20-40%
Moderate risk breast/ovarian cancer	BARD1 (2q34-q35), BRIP1 (17q22-q24), MRE11A (11q21), NBN (8q21), RAD50 (5q31), RAD51C (17q25.1), XRCC2 (7q36.1), RAD51D (17q11), ABRAXAS (4q21.23)	Breast and ovarian cancers	variable

(文献30より引用)

く死亡率の低減である。BRCA変異保持者の卵巣癌の累積罹患リスクは、BRCA変異保持者でそれぞれ70歳で40%、18%とされ<sup>32)</sup>、Ⅲ期・Ⅳ期の進行症例が8割を占めていることや<sup>33)</sup>、卵巣癌に対して、経膈超音波検査やCA12-5測定を用いたサーベイランスは積極的に推奨を裏付けるほどの根拠がないことから<sup>34)</sup>、BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異保持者に対しては、リスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) が最も有効な一次予防法である<sup>35)</sup>。BRCA遺伝学的検査は、乳癌患者においては、自身に対して予後改善効果のあるRRSOを選択することが可能となるといったように、直接に自分の利益につながる可能性がある。一方、卵巣癌は上述したように進行癌で見つかることが多いとされており、卵巣癌を発症した場合には卵巣癌が予後を規定する可能性が高く、その後の自身の治療で余裕がなくなることが予想される。そのような状況の中、本人あるいは血縁者の将来のがんの予防という観点からの介入は容易ではないと考えられる。また部位別予測がん罹患数では2016年の統計では乳癌90,000人、卵巣癌10,300人であり<sup>36)</sup>、BRCA変異保持者の乳癌累積罹患リスクはそれぞれ70歳で57%、40%であることを考慮すれば<sup>32)</sup>、一次拾い上げにおける乳腺外科の役割は極めて重要である。日本人における拾い上げの明確な基準は存在しないため、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarianを参考にしている (表6)<sup>34)</sup>。

また薬物療法においては、BRCA変異のある再発卵巣癌およびHER2陰性転移性乳癌に対して、PARP [poly (ADP-ribose) polymerase] 阻害剤であるolaparibの第Ⅲ相試験における良好な結果が相次いで報告されており<sup>37), 38)</sup>、2017年10月に医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) に対し、再発卵巣癌のみならずBRCA遺伝子変異陽性の手術不能または再発乳癌を予定効能・効果とするolaparibの医薬品製造販売承認の申請が行われた。今後本邦においてもBRCA遺伝学的検査がPARP阻害薬のコンパニオン診断として採用される可能性が高い。

### Ⅲ. ゲノム医療の今後

以上述べてきたように、乳癌診療においてゲノム医療の浸透は目を見張るものがある。一方、多遺伝子アッセイやBRCA遺伝学的検査、MRI検査による乳房のサーベイランス、リスク低減手術も未だ保険適応とはならず、高額な自己負担となっている。今後、ゲノム医療を推進していく上で、①保険診療における位置づけ、②個人情報保護の観点からの配慮、③遺伝カウンセリング体制の充実など、多くの課題を解決していく必要がある。

### 文 献

- 1) 厚生労働省：がん対策推進基本計画。〔引用2017-12-31〕  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>

表6 BRCA 1/2検査を考慮する基準

- 家族内でBRCA1/BRCA2遺伝子変異が判明している。
- 45歳以下での診断
- 50歳以下での診断、かつ
  - さらなる原発性乳癌がある
  - 年齢を問わず近親者に乳癌患者がいる
  - 近親者に膵癌患者がいる
  - 近親者に前立腺患者がいる
  - 家族歴が不明または限られている
- 60歳以下での診断
  - トリプルネガティブ乳癌
- 本人の診断年齢にかかわらず
  - 近親者に年齢を問わず乳癌・膵癌・前立腺癌患者が2人以上いる
  - 近親者に50歳以下で診断された乳癌患者がいる
  - 近親者に年齢を問わず乳癌患者が2人以上いる
  - 近親者に卵巣癌患者がいる
  - 男性の近親者に乳癌患者がいる
- 卵巣癌
- 男性乳癌など

- 2) Yardena Samuels : がんゲノム : デバイータがんの分子生物学第2版. 宮園公平, 石川冬木, 間野博行監訳. p2-34. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2017
- 3) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al: Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 21(17): 3357-3365, 2003.
- 4) Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406 (6797) : 747-752, 2000.
- 5) Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(14): 8418-8423, 2003.
- 6) Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al: Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 11(16): 5678-5685, 2005.
- 7) Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al: Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 29(17): 2342-2349, 2011.
- 8) Chia SK, Bramwell VH, Tu D, et al: A 50-Gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res.* 18(16):4465-4472, 2012.
- 9) Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al: Ki67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 101(10): 736-750, 2009.
- 10) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al: Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 26(8): 1533-1546, 2015.
- 11) Sotiriou C, Pusztai L: Gene-Expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 360(8):790-800, 2009.
- 12) 日本乳癌学会: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編2015年版. p152-155. 金原出版. 2015.
- 13) Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 351(27): 2817-2826, 2004.
- 14) Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al: Prognostic and Predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 11(1): 55-65, 2010.
- 15) Paik S, Tang G, Shak S, et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 24(23): 3726-34, 2006.
- 16) van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 415 (6871): 530-536, 2002.
- 17) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 347(25): 1999-2009, 2002.
- 18) Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al: Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 98(17): 1183-92, 2006.
- 19) Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al: 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 375(8):717-29, 2016.
- 20) Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al: The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 20(5):1298-1305, 2014.
- 21) Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 27(8):1160-1167, 2009.
- 22) Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al: Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 31(22): 2783-2790, 2013.
- 23) Naoi Y, Kishi K, Tanei T, et al: Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 128(3): 633-641, 2011.
- 24) Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, et al: Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 140(2): 299-306, 2013.
- 25) Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al: One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 13(16): 4807-4816, 2007.
- 26) Claus EB, Risch N, Thompson WD: Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 48(2):232-242, 1991.
- 27) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 266(5182):66-71, 1994.
- 28) Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 378 (6559):789-792, 1995.
- 29) Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, et al: Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res.* 14(24):7988-7999, 2008.
- 30) Apostolou P, Fostira F: Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.* 2013: Article ID747318, 2013.
- 31) 櫻井晃洋: HBOC診療と地域連携. 産科と婦人科. 82(6): 655-659, 2015.
- 32) Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 25(11): 1329-1333, 2007.
- 33) Sekine M, Nagata H, Tsuji S, et al: Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22-p25. *Hum Mol Genet.* 10(13): 1421-1429, 2001.
- 34) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 1. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [引用2017-12-31]
- 35) 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(2):80-7, 2009.
- 36) 「がんの統計」編集委員会編: がんの統計' 16, 財団法人がん研究振興財団, 2017.
- 37) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18(9):1274-1284, 2017.
- 38) Robson M, Im SA, Senkus E, et al: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 377(6):523-533, 2017.