

トリプルネガティブ乳癌においてがん遺伝子
パネル検査で検出され二次的所見開示の
検討を要する体細胞変異について

利川千絵

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器・一般外科学分野

(主任:若井俊文教授)

Somatic mutations, for which secondary
findings should be considered, found in gene
panel test for triple negative breast cancer

Chie Toshikawa

*Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences*

(Director: Prof. Toshifumi Wakai)

要旨

【背景】がん遺伝子パネル検査は、腫瘍組織及び血液等の正常組織を用いる検査と、腫瘍組織のみを用いる検査とがある。後者では、生殖細胞系列由来か否かは不明であり、遺伝子変異の特徴や臨床情報等から生殖細胞系列由来の可能性について検討し、場合によって二次的所見開示を考慮する必要がある。本研究の目的は、トリプルネガティブ乳癌患者において、腫瘍組織のみを用いたがん遺伝子パネル検査で検出された体細胞変異について、遺伝子変異の特徴や臨床情報に基づき、生殖細胞系列由来の可能性について検討することである。【方法】腫瘍組織のみを用いた次世代シーケンサーによるがん遺伝子パネル検査を研究目的に実施したトリプルネガティブ乳癌32例を対象とした。「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0)」(AMED 小杉班)に記載されている遺伝子変異を抽出した。遺伝子変異について、公的データベース (ClinVar) を用いて、

病的意義の検討を行い，変異遺伝子の種類，ア
リル頻度，臨床情報に基づき，生殖細胞系列の
遺伝子変異の可能性について検討した．【結果】
32例中27例でリストに記載されている遺伝子
に変異を認め，変異遺伝子の数はのべ55遺伝
子であった．最も変異を多く認めた遺伝子は
TP53 23例で，続いて *PTEN* 7例，*BRC A1* 4例で
あった．ClinVarにおいて病的変異を認めた症例
は13例（40%）で，*TP53* 6例，*TP53* と *PTEN* 3
例，*TP53* と *BRC A1* が1例，*BRC A1* が3例であ
った．アリル頻度は0.18-0.76とばらつきを認
めた．12例のうち，遺伝性腫瘍に関連がある既
往歴を有したのは2例（*TP53* 平滑筋肉腫，
PTEN 甲状腺腫瘍），家族歴を有する症例は1
例認めた．【結論】トリプルネガティブ乳癌にお
いて，がん遺伝子パネル検査で検出された体細
胞変異のうち，二次的所見開示の検討を要する
変異は約3分の1の症例に認め，*TP53*，*PTEN* 及
び *BRC A1* 変異を高頻度に認めた．遺伝子ごとに
生殖細胞系列変異由来の可能性が異なることに

留意し，その臨床遺伝学的特徴を理解した上で，適切な対応が求められる．

キーワード：トリプルネガティブ乳癌，次世代シーケンサー，生殖細胞系列変異，二次的所見

緒言

トリプルネガティブ乳癌（Triple negative breast cancer, 以下, TNBC と略記）は, エストロゲン受容体, プロゲステロン受容体, HER2 蛋白がいずれも陰性である乳癌の一群であり, 本邦においては乳癌全体の 15-20% を占める¹⁾. TNBC は乳癌の中でも特に悪性度が高く, 薬剤治療抵抗性で予後不良である²⁾. 近年の次世代シーケンサーにおける網羅的遺伝子解析等により TNBC の亜分類が提唱され, TNBC の中には異なる特徴を持った乳癌が混在していることが分かってきた³⁾. 今後, TNBC に対し, 亜分類ごとにより有効な治療開発が進んでいくことが期待されており, TNBC における遺伝子解析はますます重要になると考えられる⁴⁾.

次世代シーケンサーによる遺伝子解析結果には, 検査の主たる目的である「一次的所見」と, 本来の目的ではないが解析の対象となる「二次的所見」がある⁵⁾. 次世代シーケンサーによるがん遺伝子パネル検査において, 生殖細胞

系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出された場合が二次的所見にあたる。実臨床でも開始されたがん遺伝子パネル検査には、腫瘍における体細胞変異を解析するために、腫瘍組織と血液等の正常組織とを共に用いる検査と、腫瘍組織のみを用いる検査とがある。後者では、検出される遺伝子変異は体細胞変異であり、生殖細胞系列由来か否かは不明である。二次的所見の可能性のある遺伝子変異が検出された場合、遺伝子変異の特徴や臨床情報等から、生殖細胞系列由来の可能性について検討を要する⁵⁾。

本研究の目的は、TNBC患者において腫瘍組織のみを用いたがん遺伝子パネル検査で検出された体細胞変異について、遺伝子変異の特徴や臨床情報に基づき、生殖細胞系列由来の可能性について検討することである。

対象と方法

1. 対象

TNBCの遺伝子解析を目的にがん遺伝子パネ

ル検査を行った既報の53例のうち⁴⁾、2009年から2016年までに新潟大学医歯学総合病院消化器・乳腺内分泌外科、新潟県立がんセンター新潟病院乳腺外科の2施設で診断を受けたStage I-IV TNBC 32例を対象とした。

本研究の実施にあたり、新潟大学遺伝子倫理審査委員会（承認番号：G2015-0816）及び新潟県立がんセンター新潟病院倫理審査委員会（承認番号：667）の承認を得たのち、対象患者全員から文書による同意を取得した。

2. 検体の作成とがん遺伝子パネル検査

検体は乳癌原発巣における生検または手術切除検体の10%中性ホルマリン固定パラフィン包埋（formalin fixed paraffin embedded: FFPE）標本を使用した。

遺伝子解析には、次世代型シーケンサーを用いた新規遺伝子変異解析パネルであるCANCERPLEX[®]（435遺伝子パネル検査）を使用した⁴⁾。

3. 体細胞変異における生殖細胞系列由来の可能性についての検討

対象 32 例について、体細胞変異における生殖細胞系列由来の可能性について以下の 4 項目について検討した。① 生殖細胞系列由来の可能性がある遺伝子の抽出、② アリル頻度、③ ClinVar による病的意義の検討、④ 家族歴、既往歴を含めた臨床情報の精査を行った。

生殖細胞系列由来の可能性のある遺伝子に関しては「がん遺伝子パネル検査 二次的所見患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0)」(AMED 小杉班)⁶⁾に記載されている遺伝子変異(全 52 遺伝子)を抽出した。アリル頻度は CANCERPLEX[®] の解析結果を参照し、アレル頻度 0.5 に近い遺伝子変異ほど生殖細胞系列変異の可能性が高いと判断した。また、遺伝子変異について、公的データベース (ClinVar) を用いて、病的意義の検討を行った。ClinVar において病的意義は、Pathogenic (病的) / Likely Pathogenic (おそらく

病的), Variant of Uncertain Significance, VUS (意義不明), Likely benign (おそらく良性), Benign (良性) に分類される。ClinVar に記載がない変異や病的意義が不明な増幅, 欠失を認められた遺伝子は Unknown として分類した。更に生殖細胞系列変異を判断するための臨床情報として, 発症年齢, 既往歴, 家族歴を精査した。

結果

1. TNBC 自験例 32 例における変異遺伝子と病的変異の割合

AMED 小杉班による「がん遺伝子パネル検査二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0)」に記載されている遺伝子変異は 32 例中 27 例 (84%) に認められた。変異遺伝子の数はのべ 55 遺伝子であった。最も変異を多く認めた遺伝子は TP53 72% (23/32 例) で, 続いて PTEN 22% (7/32 例), BRCA1 13% (4/32 例), CDKN2A 9% (3/32 例) であった (図 1)。公式データベース (ClinVar) において Pathogenic (病的) /Likely

Pathogenic（おそらく病的）であったのは 17 遺伝子で，*TP53* 10 例，*PTEN* 3 例，*BRCA1* 4 例であった．意義不明（Variant of Uncertain Significance:VUS）は 5 遺伝子で，*PTEN* 2 例，*TSC2* 1 例，*CHEK2* 1 例，*FH* 1 例であった．検出された変異遺伝子の中で Pathogenic/Likely Pathogenic であった割合は，*TP53* 43.5%（10/23），*PTEN* 42.9%（3/7），*BRCA1* 100%（4/4）であった．

2. *BRCA* 体細胞変異

32 例中 4 例に *BRCA1* の遺伝子変異を認め，4 例とも病的変異と考えられた（表 1）．

症例 1 は Q934X に変異を認め，ClinVar で Pathogenic の評価であった．アレル頻度は 0.31 で，乳癌，卵巣癌の家族歴は認めなかった．

症例 2 は Q934X に変異を認め，ClinVar で Pathogenic の評価であった．アレル頻度は 0.65 と 0.5 に比較的近い値であった．発症年齢が 43 歳と若いですが，乳癌，卵巣癌の家族歴は認めな

かった。

症例 3 は D1337_K1338 に欠失挿入を認めており，ClinVar で Pathogenic の評価であった。さらにアレル頻度が 0.79 と高値で，母が乳癌，妹が卵巣癌という家族歴を有することより，生殖細胞系列由来の可能性が考えられた。

症例 4 は Genomic loss を認め，アレル頻度は 0.74 と高値であった。Genomic loss のため，ClinVar では判定の記載がないが，BRCA 遺伝子は機能を喪失していることが考えられ，病的と判定した。乳癌，卵巣癌の家族歴は認めなかった。

3. BRCA 以外の体細胞変異

腫瘍における遺伝子変異のなかで ClinVar で Pathogenic/Likely Pathogenic と判定された症例において，変異，アレル頻度，発症年齢，既往歴，家族歴をまとめた（表 2）。発症年齢は，39-68 歳で，アレル頻度は 0.18-0.76 とばらつきを認めた。10 症例のうち，3 例で TP53 と PTEN の

双方に，1例に *TP53* と *BRCA1* の双方に変異を認めたと．遺伝性腫瘍に関連がある既往歴を有したのは2例（*TP53* 平滑筋肉腫，*PTEN* 甲状腺腫瘍），関連のある家族歴を有する症例は認めなかった．

考察

がん遺伝子パネル検査において，腫瘍組織のみを用いた検査で二次的所見の可能性のある遺伝子変異が検出された場合には，腫瘍由来か生殖細胞系列由来かの判別が問題となる．その場合，遺伝子の種類やアレル頻度等の変異遺伝子の情報と発症年齢，既往歴や家族歴等の臨床情報を精査し，生殖細胞系列の変異が疑わしいか総合的に判断する必要がある．本研究では，がん遺伝子パネル検査を実施した TNBC 32 例において検討を行った結果，約4割の症例に二次的所見開示を検討すべき体細胞変異を認めた．TNBC に対するがん遺伝子パネル検査では，二次的所見開示が必要となる頻度は比較的高く，

特に変異頻度の高い遺伝子に関して，各々の遺伝学的及び臨床的特徴や診断後の対応について十分に理解しておくことが重要であると考えられる．

TNBC 自験例 32 例の中で変異頻度の高かった遺伝子は，*TP53*，*PTEN*，*BRCA1* であり，それぞれ全体の 72%，22%，13%の症例に変異を認めた，また ClinVar において，Pathogenic/Likely Pathogenic であった割合は，*TP53* 43.5% (10/23)，*PTEN* 42.9% (3/7)，*BRCA1* 100% (4/4) であった．二次的所見のうち開示すべき遺伝子のリストとして，ACMG の遺伝子変異リストが有名であり，現在，全 59 遺伝子が掲載されている⁷⁾．本邦では 2019 年 12 月に「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0)」(AMED 小杉班) が公開され，二次的所見の開示推奨度に応じて対象遺伝子が分類されている．変異キャリアに対するサーベイランスやリスク低減手術等の診療方針のガイドラインが存在する遺伝子は開示推奨度 **Garde AAA**，遺伝性

腫瘍の原因遺伝子で NCCN ガイドラインにおいて開示推奨されている遺伝子を Grade AA としており， Grade AAA の遺伝子は *BRCA1*，*BRCA2*，*MLH1*，*MSH2*，*MSH6*，*PMS2*，*APC*，*MEN1*，*RET*，*RBI*，*VHL* である．腫瘍組織のみを用いたがん遺伝子パネル検査において，二次的所見の可能性を考慮する遺伝子変異を認めた場合は，このリストに含まれる遺伝子なのか，あるいは開示すべき推奨度なのかを 1 つ 1 つ確認する必要がある．

今回，変異頻度の高かった 3 遺伝子のうち，小杉班のリストの Grade AAA の遺伝子に含まれているのは *BRCA1* である．*BRCA1/2* 変異を有する症例は遺伝性乳癌卵巣癌症候群と診断され，浸透率が高く，乳癌の生涯発症リスクは 46-52% との報告がある⁸⁾．TNBC，両側乳癌や多発癌の既往，家族歴（乳癌，卵巣癌，膵癌，前立腺癌）を有する場合には，遺伝性乳癌卵巣癌症候群の可能性が疑われ，遺伝カウンセリングを勧める等の対策が必要である．

腫瘍組織と血液を共に用いる検査において，

腫瘍組織で *BRC A 1/2* に病的変異が認められた場合，70%以上が生殖細胞系列に *BRC A 1/2* の病的変異を有していたとの報告がある^{9) 10)}。腫瘍組織のみを用いる遺伝子パネル検査で *BRC A* 病的変異を認めた場合は，NCCNガイドライン¹¹⁾や「腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針例」⁵⁾ではアレル頻度に関わらず，生殖細胞系列の検査を行うことが推奨されている。自験例において，症例3は家族歴からも生殖細胞系列由来の可能性が強く疑われたが，他の症例もTNBCであることや *BRC A* 病的変異の特長から生殖細胞系列由来の可能性を考慮する必要がある，どの症例においても遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を行うかを相談していく必要がある。

BRC A 1/2 の体細胞変異は生殖細胞系列の可能性が高い一方で，*TP 53* や *PTE N* 等の遺伝子変異は腫瘍細胞で生じている頻度は高いが，実際に生殖細胞系列由来の可能性は低いとされている^{9) 12)}。小杉班のリストにおいても，*TP 53*，*PTE N*，

APC 等の生殖細胞系列由来の可能性が低い遺伝子については，臨床的に生殖細胞系列変異が強く疑われる場合などに限り，遺伝学的検査を実施することを推奨している．これらの遺伝子変異を認めた際には，アレル頻度，臨床所見や家族歴等からの吟味が重要であると考えられる．

遺伝子変異に付随する情報として，アレル頻度が参考になる．生殖細胞系列由来の場合，アレル頻度は 0.5 に近似することが推測され，これまでの報告⁹⁾でも生殖細胞系列由来の遺伝子変異は腫瘍細胞由来の遺伝子変異よりもアレル頻度は高い傾向にあった（中央値 46%：範囲 13-93.9% vs 33.4%：範囲 1.2-96.5%）．また，「腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針例」のフローチャートでは *BRC A* 以外の遺伝子の場合，アレル頻度は一塩基置換では 0.3 以上，挿入欠失では 0.2 以上をカットオフ値としており，その中で *TP53*，*APC*，*RB1* の場合は，アレル頻度に加え，病歴や家族歴等の表現型を評価し，開示対象とするかを検討すべ

きとされており、*TP53*、*APC*、*RBI* 以外の遺伝子の場合
は、表現型に関わらず生殖細胞系列の検査を提示す
ることが考慮されている。また、ゲノム医療における情
報伝達プロセスに関する提言⁵⁾の中で、開示す
べき二次的所見は、短縮型機能欠失変異もしくは
は ClinVar や公的データベースに *pathogenic* と
してのみ登録されている確実な病的バリエーション
であり、*Likely pathogenic* の取り扱いはエキス
パートパネルで慎重に検討すべきとされている。

本研究では、症例 3 は *TP53* に病的変異を有
し、アレル頻度が 0.52 で、既往歴に平滑筋肉腫
を認めた。症例 9 は *P TEN* に病的変異を有し、
アレル頻度 0.46 で、甲状腺腫瘍の既往歴を認め
た。上記 2 症例はフローチャートに基づく二次
的所見の開示を検討すべき対象と考えられた。

腫瘍細胞におけるがん遺伝子パネル検査は
治療法の検索が第一の目的であり、二次的所見
の可能性についての情報開示には十分な吟味が
必要である。特に検出率の多い *TP53* に関して
はリ・フラウメニ症候群の可能性を説明される

ことは、患者とその家族にとって大きな負担になることを念頭に置き、対応していく必要がある。

リ・フラウメニ症候群は *TP53* の変異を伴う遺伝性疾患であり、女性における累積癌発生率はほぼ 100% で、乳癌の生涯発症リスクは 54% と報告されている¹³⁾。また、乳癌の発症は遺伝性乳癌卵巣癌症候群と比べ、より若年で発症する傾向があり、30歳未満で診断された乳癌患者で *BRCA* の病的変異が見つからない女性の約 4-8% は *TP53* 変異を有するとの報告もある¹⁴⁾。既往歴として乳癌の他に、肉腫、中枢神経系腫瘍、副腎皮質癌、肺癌が多いと言われている。しかし、前述のように *TP53* 変異の大半は腫瘍細胞由来であるため、30歳以下の若年発症や既往歴、家族歴を十分に吟味して、絞り込んでいく必要がある¹⁰⁾。

PETN はカウデン症候群の原因遺伝子で、乳癌の生涯発症リスクは報告¹⁵⁾ ¹⁶⁾ によって 25-85% とばらつきがある。既往歴として、小脳腫

瘍，子宮内膜癌，甲状腺癌等があり，特徴的な身体所見（消化管過誤腫または神経節腫，自閉症スペクトラム障害，巨頭症，外毛根鞘腫等）を有することで診断することが可能である．

今後，がん遺伝子パネル検査の普及により二次的所見として遺伝性腫瘍が発見される頻度が増加することが予想され，遺伝カウンセリングや遺伝学的検査へつなげていく連携体制の構築は必須であると考えられる．TNBCにおいて二次的所見開示を検討すべき体細胞変異のうち，*BRCA1/2* 変異は生殖細胞系列の可能性が高い．一方，*TP53* 変異や *P TEN* 変異は生殖細胞系列由来の可能性は低いことに留意する必要がある，その臨床遺伝学的特徴を理解した上で，対応が求められる．今後，更にデータを蓄積し，遺伝子変異の特徴や臨床所見を踏まえ，適切に対応していくゲノム医療体制の充実が重要である．

結 論

TNBC において，二次的所見開示の検討を要

する体細胞変異は約 4 割の症例に認め、*TP53*、*PTEN* 及び *BRCA1* 変異を高頻度に認めた。遺伝子ごとに生殖細胞系列変異由来の可能性が異なることに留意し、その臨床遺伝学的特徴を理解した上で、適切に対応していくことが求められる。

謝 辞

本研究において、ご指導賜りました新潟大学医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野の若井俊文教授、永橋昌幸先生に深く感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Kurebayashi J, Moriya T, Ishida T, Hirakawa H, Kurosumi M, Akiyama F, Kinoshita T, Takei H, Takahashi K, Ikeda M and Nakashima K: The prevalence of intrinsic subtypes and prognosis in breast cancer patients of different races. *Breast* 16: S72-77, 2007.
- 2) Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P and Narod SA: Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13: 4429-4434, 2007.
- 3) 吉丸 哲郎 , 松下 洋輔 , 片桐 豊雅 : 包括的ゲノム解析を通じたトリプルネガティブ乳癌の分子特性 . *乳癌の臨床* 31: 377-385, 2016.
- 4) Nagahashi M, Ling Y, Hayashida T, Kitagawa Y, Futamura M, Yoshida K, Kuwayama T, Nakamura S, Toshikawa C, Yamauchi H,

Yamauchi T, Kaneko K, Kanbayashi C, Sato N, Miyoshi Y, Tsuchida J, Nakajima M, Shimada Y, Ichikawa H, Lyle S, Takabe K, Okuda S and Wakai T: Actionable gene alterations in an Asian population with triple-negative breast cancer. JCO Precis Oncol 2:PO.17.00211, 2018.

- 5) ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 - その1 : がん遺伝子パネル検査を中心に (改定第2版)
[https://www.amed.go.jp/content/000056785.](https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf)

pdf 2020年11月1日参照

- 6) がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示推奨度別リスト (Ver2.0_20191210)
[http://www.amed.go.jp/content/000056448.p](http://www.amed.go.jp/content/000056448.pdf)

df 2020年11月1日参照

- 7) Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, Herman GE, Hufnagel SB, Klein TE, Korf BR, McKelvey KD, Ormond KE, Richards CS, Vlangos CN, Watson M,

Martin CL and Miller DT: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 19: 249-255, 2017.

- 8) Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, Mazoyer S, Chenevix-Trench G, Easton DF, Antoniou AC, Nathanson KL; CIMBA Consortium, Laitman Y, Kushnir A, Paluch-Shimon S, Berger R, Zidan J, Friedman E, Ehrencrona H, Stenmark-Askmal M, Einbeigi Z, Loman N, Harbst K, Rantala J, Melin B, Huo D, Olopade OI, Seldon J, Ganz PA, Nussbaum RL, Chan SB, Odunsi K, Gayther SA, Domchek SM, Arun BK, Lu KH, Mitchell G, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Godwin AK, Pathak H, Ross E, Daly MB, Whittemore AS, John EM, Miron A, Terry MB, Chung WK, Goldgar DE,

Buys SS, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Steele L, Neuhausen SL, Ding YC, Ejlertsen B, Gerdes AM, Hansen Tv, Ramóny CT, Osorio A, Benitez J, Godino J, Tejada MI, Duran M, Weitzel JN, Bobolis KA, Sand SR, Fontaine A, Savarese A, Pasini B, Peissel B, Bonanni B, Zaffaroni D, Vignolo-Lutati F, Scuvera G, Giannini G, Bernard L, Genuardi M, Radice P, Dolcetti R, Manoukian S, Pensotti V, Gismondi V, Yannoukakos D, Fostira F, Garber J, Torres D, Rashid MU, Hamann U, Peock S, Frost D, Platte R, Evans DG, Eeles R, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Brewer C, Hodgson S, Morrison PJ, Walker L, Porteous ME, Kennedy MJ, Izatt L, Adlard J, Donaldson A, Ellis S, Sharma P, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Becker A, Rhiem K, Hahnen E, Engel C, Meindl A, Engert S, Ditsch N, Arnold N, Plendl HJ, Mundhenke C,

Niederacher D, Fleisch M, Sutter C, Bartram CR, Dikow N, Wang-Gohrke S, Gadzicki D, Steinemann D, Kast K, Beer M, Varon-Mateeva R, Gehrig A, Weber BH, Stoppa-Lyonnet D, Sinilnikova OM, Mazoyer S, Houdayer C, Belotti M, Gauthier-Villars M, Damiola F, Boutry-Kryza N, Lasset C, Sobol H, Peyrat JP, Muller D, Fricker JP, Collonge-Rame MA, Mortemousque I, Nogues C, Rouleau E, Isaacs C, De Paepe A, Poppe B, Claes K, De Leeneer K, Piedmonte M, Rodriguez G, Wakely K, Boggess J, Blank SV, Basil J, Azodi M, Phillips KA, Caldes T, de la Hoya M, Romero A, Nevanlinna H, Aittomäki K, van der Hout AH, Hogervorst FB, Verhoef S, Collée JM, Seynaeve C, Oosterwijk JC, Gille JJ, Wijnen JT, Gómez Garcia EB, Kets CM, Ausems MG, Aalfs CM, Devilee P, Mensenkamp AR, Kwong A, Olah E, Papp J, Diez O, Lazaro C, Darder E,

Blanco I, Salinas M, Jakubowska A, Lubinski J, Gronwald J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sukiennicki G, Huzarski T, Byrski T, Cybulski C, Toloczko-Grabarek A, Złowocka-Perłowska E, Menkiszak J, Arason A, Barkardottir RB, Simard J, Laframboise R, Montagna M, Agata S, Alducci E, Peixoto A, Teixeira MR, Spurdle AB, Lee MH, Park SK, Kim SW, Friebel TM, Couch FJ, Lindor NM, Pankratz VS, Guidugli L, Wang X, Tischkowitz M, Foretova L, Vijai J, Offit K, Robson M, Rau-Murthy R, Kauff N, Fink-Retter A, Singer CF, Rappaport C, Gschwantler-Kaulich D, Pfeiler G, Tea MK, Berger A, Greene MH, Mai PL, Imyanitov EN, Toland AE, Senter L, Bojesen A, Pedersen IS, Skytte AB, Sunde L, Thomassen M, Moeller ST, Kruse TA, Jensen UB, Caligo MA, Aretini P, Teo SH, Selkirk CG, Hulick PJ and Andrulis I: Association of type and location

of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. JAMA 313: 1347-1361, 2015.

- 9) Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M, Wathoo C, Bailey AM, Strong L, Shaw K, Lu K, Qi Y, Zhao H, Lara-Guerra H, Litton J, Arun B, Eterovic AK, Aytac U, Routbort M, Subbiah V, Janku F, Davies MA, Kopetz S, Mendelsohn J, Mills GB and Chen K: Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. Ann Oncol 27: 795-800, 2016.
- 10) Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, Jezdic S, Hanson H, Snape K, Kulkarni A, Hawkes L, Douillard JY, Wallace SE, Rial-Sebbag E, Meric-Bersntam F, George A, Chubb D, Loveday C, Ladanyi M, Berger MF, Taylor BS and Turnbull C: Germline-focussed analysis

of tumour-only sequencing:
recommendations from the ESMO Precision
Medicine Working Group. *Ann Oncol* 30:
1221-1231, 2019.

11) NCCN Clinical Practice Guidelines in
Oncology (Guidelines®) Genetic/familial
high-risk assessment: breast, ovarian, and
pancreatic, version 2. 2020. 2020年12月16
日参照

12) Andrea F and Jilliane S: Tumor-based
genetic testing and familial cancer risk.
Cold Spring Harb Perspect Med 10: a036590,
2020.

13) Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM,
Khincha PP, Loud JT, Bremer RC, Rosenberg
PS and Savage SA: Risks of first and
subsequent cancers among TP53 mutation
carriers in the NCI LFS cohort. *Cancer* 12:
3673-3681, 2016.

14) McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A,

Ginsburg OM, Demsky R, Narod SA and Malkin D: Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: Ready for prime time? Fam Cancer 11: 607-613, 2012.

15) Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM and Swisher E: Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst 105: 1607-1616, 2013.

16) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS and Eng C: Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res 18: 400-407, 2012.

図の説明

図 1 トリプルネガティブ乳癌 32 例における遺伝子変異の内訳。AMED 小杉班による「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver 2.0)」に記載されている遺伝子変異を頻度別に記載し、病的変異の割合を示した。

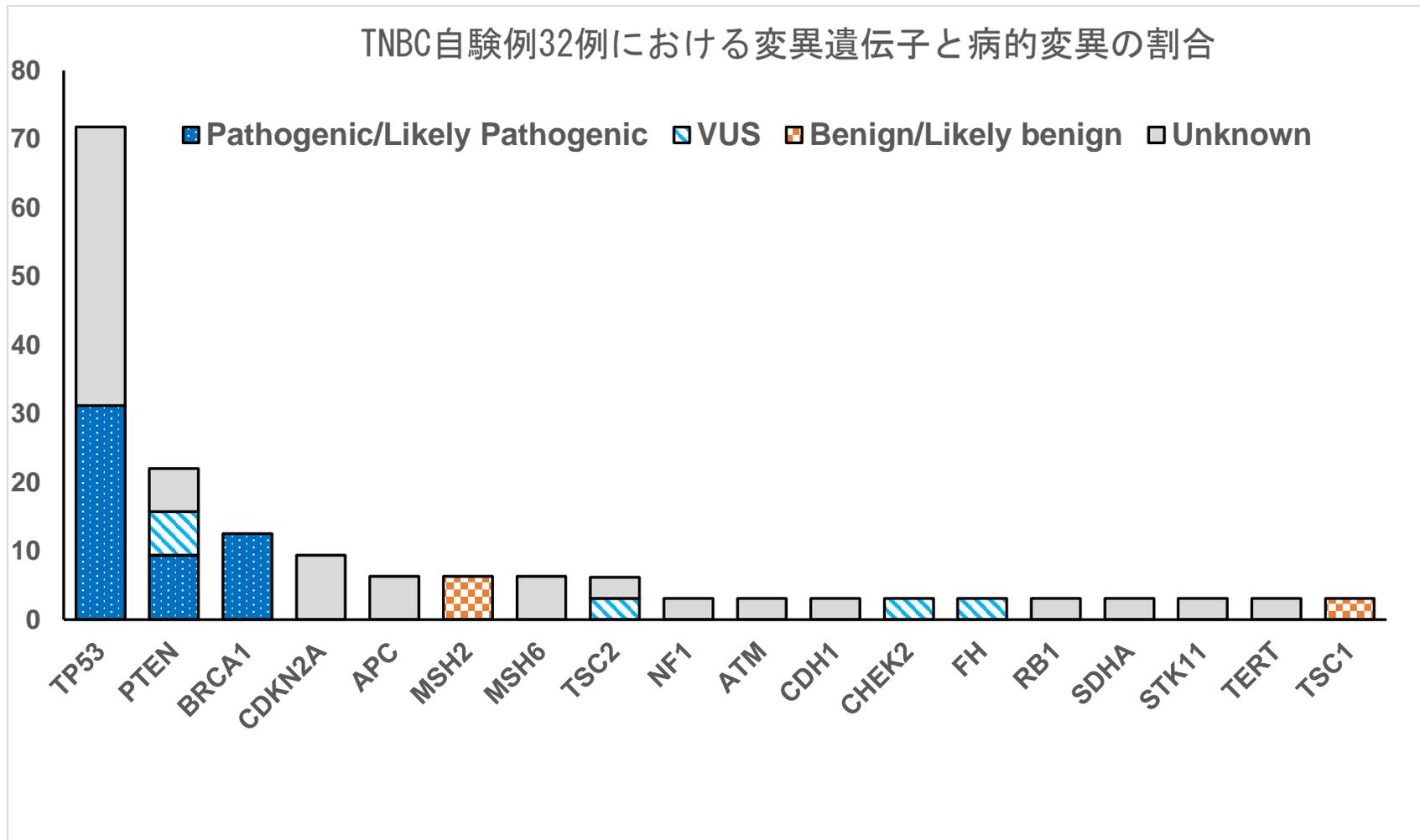


図 1

表 1

症例	遺伝子	変異 ¹⁾	アレル頻度 ¹⁾	バリエント評価 ¹⁾	発症時年齢	既往歴	家族歴
1	<i>BRCA1</i>	Q934X	0.31	Pathogenic	78	肺癌 子宮平滑筋肉腫	母：子宮癌 姉：食道癌
2	<i>BRCA1</i>	Q934X	0.65	Pathogenic	43	なし	なし
3	<i>BRCA1</i>	D1337_ K1338delinsX	0.79	Pathogenic	60	高血圧	母：乳癌 妹：卵巣癌
4 ²⁾	<i>BRCA1</i>	Genomic loss	Likely heterozygous deletion	Pathogenic	59	大腸ポリープ	なし

¹⁾ JCO Precis Oncol 2:PO.17.00211, 2018.

²⁾ 症例 4 は表 2 の症例 10 と同一症例

表 2

症例	遺伝子	変異	アレル頻度	バリエント評価	発症時年齢	既往歴	家族歴
1	<i>PTEN</i>	I135K	0.62	Likely pathogenic	55	なし	なし
	<i>TP53</i>	R175H	0.27	Pathogenic			
2	<i>TP53</i>	Y220C	0.47	Pathogenic	68	なし	なし
3	<i>TP53</i>	Y220C	0.52	Pathogenic	43	後腹膜平滑筋肉腫	なし
4	<i>TP53</i>	L265P	0.26	Pathogenic /Likely pathogenic	39	なし	なし
5	<i>PTEN</i>	C124S	0.51	Likely pathogenic	55	心室中隔欠損症	叔父 悪性リンパ腫 (70 歳代)
	<i>TP53</i>	C238F	0.42	Pathogenic		心室細動	叔母 膝癌 (60 歳代)
6	<i>TP53</i>	P152fs	0.71	Pathogenic	49	糖尿病	なし
7	<i>TP53</i>	Y163C	0.76	Pathogenic	48	なし	祖母 乳癌 (90 歳代)
8	<i>TP53</i>	F134C	0.44	Likely pathogenic	64	なし	父 喉頭がん
9	<i>PTEN</i>	D331fs	0.46	Pathogenic	60	甲状腺腫瘍	なし
	<i>TP53</i>	G245D	0.19	Pathogenic /Likely pathogenic			
10 ¹⁾	<i>TP53</i>	R110fs	0.18	Pathogenic	59	大腸ポリープ	なし

¹⁾ 症例 10 は表 1 の症例 4 と同一症例