

遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) の基礎と臨床

関根正幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科 産科婦人科学教室

(主任：榎本隆之教授)

Clinical and Genetic Aspects of Hereditary Breast and Ovarian Cancer

Masayuki SEKINE

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Science

(Director: Prof. Takayuki ENOMOTO)

要 旨

原因遺伝子として *BRCA1*, *2* が単離されて以来, HBOC に関する数多くの報告がされているが, それらの報告はアッシュケナジユダヤ人を含む白人のデータが多く, 日本人独自のデータは数少ない. 本稿では, 我が国における *BRCA* 変異陽性卵巣がんの特徴を基礎と臨床の両面から解説する.

BRCA 変異陽性卵巣がんの特徴として, 組織型では漿液性腺がんが大多数を占め, 漿液性腺がんと類内膜腺がんが 94% を占めており, 明細胞腺がん・粘液性腺がんはほとんど認めない. 進行例が多いもののプラチナ感受性が高く, 予後が比較的良好であるとする報告が多い. 脳転移をきたした卵巣がんが *BRCA* 遺伝子異常の頻度が高いことが報告され, そのメカニズムに注目が集まっている.

BRCA 変異キャリアに対する検診や発症予防法に関する NCCN ガイドラインが示されており, 35 ~ 40 歳でのリスク低減卵巣卵管切除術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) や, 30 歳から半年に 1 回の経膈超音波と CA125 検査が推奨されている. 新しい分子標的薬として期待が集まる PARP 阻害薬は, 現在第 III 相臨床試験が進行中である. 第 II 相臨床試験では, *BRCA* 変異陽性のプラチナ感受性再発卵巣がんを対象として無増悪期間の有意な延長効果が認められている.

キーワード: Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC), *BRCA1*, *BRCA2*, RRSO, PARP, inhibitor

Reprint requests to: Masayuki SEKINE
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Science,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科 産科婦人科学教室
関根正幸

はじめに

遺伝性乳がん卵巣がんの原因遺伝子として *BRCA1*, 2遺伝子が単離され¹⁾²⁾, 生まれながらにして *BRCA1*, 2遺伝子に病的変異を持つ方を HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) と定義している。これまで HBOC に関しては臨床, 研究の両面から数多くの報告がされているが, それらの報告はアッシュケナジユダヤ人を含む白人のデータが多く, 日本人独自のデータは数少ない。新潟大学産科婦人科学教室では過去15年以上にわたり, 遺伝性卵巣がんの観点から HBOC 家系を全国的に集積し, 遺伝解析と同時に臨床解析を行ってきた。本講演では, 我が国における *BRCA* 変異陽性卵巣がんの特徴を基礎と臨床の両面から解説し, 検診と予防法, 分子標的治療の可能性に

についても概説する。

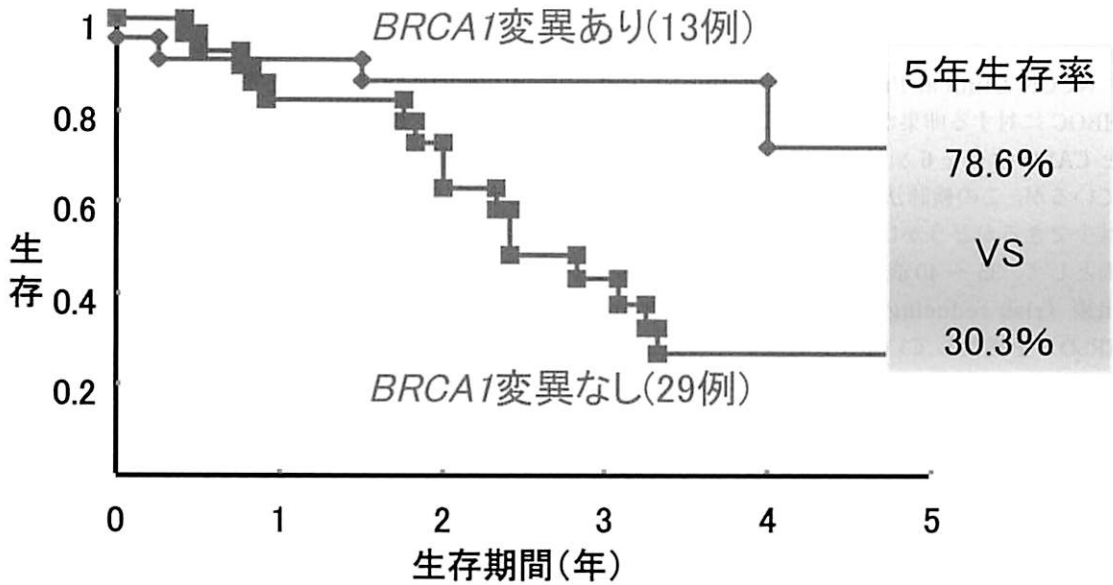
BRCA 変異陽性卵巣がんの臨床的特徴 (表1)

BRCA 変異陽性の卵巣がんでは, 漿液性腺がんが大多数を占めるという大きな特徴を有する。日本産婦人科学会腫瘍委員会報告 (2012年度患者年報)³⁾ では, 本邦の卵巣がん全体における漿液性腺がんの頻度は36%であったのに比べ, 新潟大学の *BRCA* 変異陽性卵巣がんでは, 漿液性腺がんが81%を占めた⁴⁾⁵⁾。他の組織型をみると, 類内膜腺がんを13%に認めたが, 明細胞腺がんはわずか1% (1例) のみで, 粘液性腺がんは1例も認めなかった⁴⁾⁵⁾。 *BRCA* 変異陽性卵巣がんでは, 漿液性腺がんと類内膜腺がんが94%を占めていることが分かる (表1)。

表1 *BRCA* 変異陽性卵巣がんと散発性卵巣がんの臨床的特徴

	遺伝性卵巣がん*			散発性卵巣がん
	<i>BRCA1</i> 変異	<i>BRCA2</i> 変異	変異なし	
症例数	110	10	78	1299
発症年齢	52.1±9.7 (28-79)	58.4±13.6 (41-74)	49.7±9.6 (25-66)	54.2±13.5 (12-94)
組織型				
漿液性腺がん	79 (79.8%)	8 (88.9%)	40 (54.8%)	524 (44.3%)
類内膜腺がん	14 (14.1%)	0	8 (11.0%)	157 (13.3%)
粘液性腺がん	0	0	10 (13.7%)	273 (23.1%)
明細胞腺がん	0	1 (11.1%)	11 (15.1%)	164 (13.9%)
その他	6 (6.1%)	0	4 (5.5%)	66 (5.6%)
不明	11	1	5	115
進行期				
I	13 (13.8%)	1 (11.1%)	25 (45.5%)	553 (43.1%)
II	7 (7.4%)	0	9 (16.4%)	167 (13.0%)
III	61 (64.9%)	7 (77.8%)	13 (23.6%)	434 (33.9%)
IV	13 (13.8%)	1 (11.1%)	8 (14.5%)	128 (10.0%)
不明	16	1	23	17

*第二度近親者内に卵巣がんの家族歴を有する卵巣がん患者



Aida H et. al. Clin Cancer Res. 4:235-240 1998

図1 BRCA1 変異陽性卵巣がんの予後

臨床進行期では、進行例が多いとする報告を多く認める⁶⁾。日本産婦人科学会腫瘍委員会報告(2012年度患者年報)³⁾では、Ⅲ、Ⅳ期の進行例が約41%であったが、新潟大学で集積したBRCA変異陽性卵巣がんでは、進行例が約80%を占め有意に多いことが分かった⁴⁾(表1)。

BRCA変異陽性卵巣がんの予後に関しては、良好であるとする報告と不良であるとする報告の両者がみられる。新潟大学での漿液性卵巣がんⅢ期症例の解析で(図1)、BRCA1変異陽性13例(BRCA1陽性群)とBRCA1変異陰性29例(コントロール群)との比較検討を行ったところ、5年生存率ではコントロール群で30.3%であるのに対しBRCA1陽性群では78.6%、50%生存期間ではコントロール群で52.8ヶ月であるのに対しBRCA1陽性群では115.5ヶ月と、いずれも有意差をもってBRCA1陽性群で予後良好であった($p < 0.05$)⁷⁾。BRCA変異陽性卵巣がんでは、進行例が多いもののプラチナ製剤に対する感受性の高いことが、予後を良好にしている可能性が示唆さ

れている。

BRCA1変異キャリアにおける乳がん卵巣がんの浸透率は、70歳までに乳がんが87%、卵巣がんは44%と報告されている⁸⁾。一方でBRCA2変異キャリアでは、乳がんの浸透率はBRCA1と同等であるものの、卵巣がんの浸透率は20%程度と報告されている⁹⁾。

卵巣がんの脳転移症例でBRCA遺伝子異常の頻度が高いことは、少数例での解析ではあるが、Faluyら¹⁰⁾やKoulら¹¹⁾が報告していた。我が国では筆者らが、卵巣がん320症例の予後調査で判明した脳転移7症例にてBRCA1遺伝子の変異解析と蛋白発現解析を行い、脳転移7例中4例(57.1%)でBRCA1遺伝子(蛋白)の異常を確認した¹²⁾。BRCA変異陽性乳がんはER、PgR、HER2の発現がないトリプルネガティブが多く、トリプルネガティブ乳がんは骨転移が少なく脳などの臓器転移が多いことも知られている。脳転移の何らかのstepにBRCA遺伝子異常が関与している可能性が示唆される。

BRCA 変異キャリアに対する検診と発症予防

NCCN Clinical Practice Guideline¹³⁾ では、HBOC に対する卵巣がん検診として、経膈超音波とCA125検査を6ヶ月ごとに行う方法を記載しているが、この検診法が卵巣がん死亡率を有意に減少できるかどうかはいまだ議論が多い。予防手術として、35～40歳でのリスク低減卵巣卵管摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) を推奨しているが、腹膜がんの発生があることから、その予防効果は80%の減少にとどまること¹⁴⁾、卵巣がんの浸透率が乳がんの約半分と低いことから、その実施にはいまだ慎重な意見もある。一方で、Rebbeckら¹⁵⁾ は両側の予防的卵巣摘出術が乳がんリスクを51%低下させたと報告しており、さらに全生存期間をも延長させたとするDomchekらの報告もみられる¹⁶⁾。最近では、BRCA変異を伴う卵巣がんに多い高悪性度漿液性腺がんの発生母地である卵管のみを摘出し卵巣を温存する試みが欧米で始まっている。

欧米において経口避妊薬による排卵抑制が卵巣がんの発症予防に有効であるとする疫学調査が報告されているが¹⁷⁾、前向き試験で有意差を認められた報告は今のところ見当たらない。BRCA変異陽性漿液性腺がんは卵管上皮から発生するとされ¹⁸⁾、排卵抑制による効果は限定的との見方もある。

BRCA 変異陽性卵巣がんに対する新しい治療

DNA修復酵素であるポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害薬であるオラパリブに対して、現在第Ⅲ相臨床試験が進行中である。第Ⅱ相臨床試験では、BRCA変異陽性のプラチナ感受性再発卵巣がんを対象として無増悪期間の有意な延長効果が認められており¹⁹⁾、今後の臨床適応に期待が集まっている。

おわりに

BRCA 変異陽性卵巣がんの特徴として、組織型

では漿液性腺がんが多数を占め粘液性腺がんはほとんど認めないこと、進行がんが多いものの予後が比較的良好であることを日本のデータを示して解説した。BRCA変異陽性キャリアに対する検診や発症予防法に関するNCCNガイドラインが示されているが、我が国の医療現場にそのまま適用可能かどうかなど、その詳細についてはいまだ議論が多い。新しい分子標的薬として期待が集まるPARP阻害薬に関しては、BRCA遺伝子検査で胚細胞性変異を認める症例が保険適応となる可能性が高く、BRCA遺伝子検査が臨床の場で積極的に行われはじめることが予想される。今後、遺伝カウンセラーの養成とともに、発端者とその家族に対する細やかな対応が行えるカウンセリング体制を、どのように築いていくかが大きな課題となるであろう。

文 献

- 1) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266: 66-71, 1994.
- 2) Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C and Micklem G: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378: 789-792, 1995.
- 3) 日本産婦人科学会腫瘍委員会報告(2012年度患者年報) 日本産科婦人科学会雑誌 66巻3号 995-1038, 2014.
- 4) 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; Japanese Familial Ovarian Cancer Study Group: 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.

- 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; Japanese Familial Ovarian Cancer Study Group: Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22 - p25. *Hum Mol Genet.* 10: 1421 - 1429, 2001.
- 6) Pharoah PD, Easton DF, Stockton DL, Gayther S and Ponder BA: Survival in familial BRCA1 - associated and BRCA2 - associated epithelial ovarian cancer. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group. *Cancer Res.* 59: 868 - 871, 1999.
- 7) Aida H, Takakuwa K, Nagata H, Tsuneki I, Takano M, Tsuji S, Takahashi T, Sonoda T, Hatae M, Takahashi K, Hasegawa K, Mizunuma H, Toyoda N, Kamata H, Torii Y, Saito N, Tanaka K, Yakushiji M, Araki T and Tanaka K: Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ - line mutations of BRCA1. *Clin. Cancer Res.*, 4: 235 - 240, 1998.
- 8) Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA and Goldgar DE: Risks of cancer in BRCA1 - mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet.* 343: 692 - 695, 1994.
- 9) Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struwing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet.* 62: 676 - 689, 1998.
- 10) Faluyi OO, Gourley C, Smyth JF, Faratian D, Williams AR, Rye T, Rye R, Stewart M and Mackean MJ: Higher incidence of isolated brain metastases in ovarian cancer patients with previous early breast cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20: 1511 - 1517, 2010.
- 11) Koul A, Loman N, Malander S, Borg A and Ridderheim M: Two BRCA1 - positive epithelial ovarian tumors with metastases to the central nervous system: a case report. *Gynecol Oncol* 80: 399 - 402, 2001.
- 12) Sekine M, Yoshihara K, Komata D, Haino K, Nishino K and Tanaka K: Increased incidence of brain metastases in BRCA1 - related ovarian cancers. *J Obstet Gynaecol Res.* 39: 292 - 296, 2013.
- 13) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
- 14) Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim - Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa - Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni - Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P and Narod SA: Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo - oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA.* Jul 12; 296: 185 - 192, 2006.
- 15) Rebbeck TR, Kauff ND and 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.
- 16) 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 and Rebbeck TR: Association of risk - reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* Sep 1; 304: 967 - 975, 2010.
- 17) Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley - Girvan I, Ramus SJ, Daly M, Usinowicz MB, Garlinghouse - Jones K, Ponder BA, Buys S, Senie R, Andrulis I, John E, Hopper JL and Piver MS: Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer.* Nov 29; 91: 1911 - 1915, 2004.
- 18) Kurman RJ and Shih IeM: Molecular pathogene -

- sis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - shifting the paradigm. *Hum Pathol* 42: 918 - 931, 2011.
- 19) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira - Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC and Matulonis U: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum - sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 15: 852 - 861, 2014.
-