

原 著

## BRCA1/2遺伝学的検査保険適用拡大後の検査施行症例の検討と 今後の課題

昭和大学外科学講座乳腺外科部門

成井理加 垂野香苗 明石定子 中村清吾

目的：2020年4月よりBRCA1/2遺伝学的検査の保険適用が遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診断にも拡大された。その検査対象要件の妥当性を検討する。方法：HBOC診断目的にBRCA1/2遺伝学的検査を施行した全乳癌を対象に、HBOC診療の手引きに記載の拾い上げ項目別検査数、病的バリエント保持率(以下保持率)を算出した。結果：検査数は保険収載前10年で600例、収載後の2020年は126件と大幅に増加した。いずれかの拾い上げ項目に該当する症例での保持率は13%であった。項目別保持率は60歳以下のトリプルネガティブ乳癌19.3%、2個以上の原発乳癌18.5%、45歳以下16.3%、第3度近親者内に乳癌または卵巣癌の家族歴あり15.4%であり、3項目該当症例では保持率70%と高率であった。結論：拾い上げ項目に該当した際の保持率は高く、検査の情報提供が必要である。検査数および病的バリエント保持者の増加に伴い対側リスク低減乳房切除術や未発症病的バリエント保持者へのフォローアップが課題と考えられる。

索引用語：BRCA, BRCA1/2遺伝学的検査, 遺伝性乳癌卵巣癌症候群, HBOC, 拾い上げ項目

### 緒 言

乳癌の5~10%は遺伝性乳癌と考えられており<sup>1)</sup>、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)の原因遺伝子であるBRCA1/2遺伝子は、遺伝性乳癌の原因遺伝子のうち約半数を占めると報告されている<sup>2)</sup>。2018年7月に化学療法歴のあるBRCA1/2病的バリエントを有するHER2陰性の手術不能または再発乳癌患者に対するオラパリブ使用のためのコンパニオン診断目的のBRCA1/2遺伝学的検査が保険収載され、2020年4月よりHBOC診断目的のBRCA1/2遺伝学的検査が保険収載された。HBOC診療の手引きに記載のBRCA1/2遺伝学的検査対象拾い上げ項目は、乳癌既発症例における45歳以下の発症、60歳以下のトリプルネガティブ乳癌(triple negative breast cancer: TNBC)、2個以上の原発性乳癌の発症、第3度近親者内に乳癌または卵巣癌の発症者が1名以上いる、男性乳癌を発症または卵巣癌、卵管癌、

および腹膜癌を発症とされており<sup>3)</sup>、上記に該当するような臨床的にHBOCを疑う場合にはBRCA1/2遺伝学的検査を行うことが推奨され<sup>3)4)</sup>、今回の保険適用拡大により検査機会が以前より増えている。そこで今回、保険適用拡大後の乳癌症例に対するBRCA1/2遺伝学的検査対象の拾い上げ項目5項目(45歳以下の発症、60歳以下のTNBC、2個以上の原発性乳癌の発症、第3度近親者内に乳癌または卵巣癌の発症者が1名以上いる、男性乳癌を発症)の妥当性について検討を行った。また、拾い上げ項目別該当数、病的バリエント保持率を算出した。また、当院では2011年から自費・研究・治験にてBRCA1/2遺伝学的検査を行っており、保険収載前後の変化を踏まえて今後の課題を考察する。

### 対象および方法

2011年1月から2020年4月のBRCA1/2遺伝学的検査保険適用拡大までの間に、当院乳腺外科にて自費・治験・臨床試験でHBOC診断目的にBRCA1/2遺伝学的検査を施行した全乳癌症例600例、および2020年4月のBRCA1/2遺伝学的検査保険適用拡大後から2021年3月までの間に保険にてHBOC診断目的にBRCA1/2

2022年2月25日受付 2022年5月16日採用

(所属施設住所)

〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

Table 1 患者背景

		BRCA1/2陽性 (n=19)	BRCA1/2陰性 (n=131)
検査時年齢 (歳)	中央値	43	47
	<31	2 (10.5%)	3 (2.3%)
	31-40	4 (21.1%)	28 (21.4%)
	41-50	7 (36.8%)	52 (40.0%)
	51-60	4 (21.1%)	32 (24.4%)
>60	2 (10.5%)	16 (12.2%)	
性別 (女性)		19 (100%)	130 (99.2%)
cTNM分類	Stage 0	0 (0%)	13 (10.0%)
	Stage I	7 (36.8%)	53 (40.5%)
	Stage II	7 (36.8%)	52 (40.0%)
	Stage III	4 (21.1%)	12 (9.2%)
	不明	1 (5.3%)	1 (0.8%)
組織型	DCIS	0 (0%)	13 (10.0%)
	IDC	18 (94.7%)	108 (82.4%)
	ILC	0 (0%)	1 (0.8%)
	その他	0 (0%)	7 (5.4%)
	不明	1 (5.3%)	2 (1.5%)
サブタイプ	Luminal (A, B)	10 (52.6%)	82 (62.6%)
	Luminal HER2	1 (5.3%)	9 (6.9%)
	Pure HER2	0 (0%)	9 (6.9%)
	TNBC	8 (42.1%)	28 (21.4%)
	不明	0 (0%)	3 (2.3%)
両側乳癌		5 (26.3%)	19 (14.5%)

遺伝学的検査を施行した乳癌症例150例を対象とした。保険適用拡大前については、当院におけるHBOCデータベースをもとに年間BRCA1/2遺伝学的検査数、BRCA1/2病的バリエント保持者数のデータを収集した。保険適用拡大後については、HBOC診療の手引きに記載のBRCA1/2遺伝学的検査対象拾い上げ項目(乳癌既発症例における45歳以下の発症、60歳以下のTNBC、2個以上の原発性乳癌の発症、第3度近親者内に乳癌または卵巣癌の発症者が1名以上いる、男性乳癌を発症または卵巣癌、卵管癌、および腹膜癌を発症)に該当した症例の中で実際に検査が施行された症例を対象とした。今回の研究において、当院では拾い上げ項目に該当した際には担当医が同検査の意義を説明し、遺伝子検査を行うことの有用性とその際の健康管理に関して説明の上、患者の自由意思により遺伝子検査を行う方針としている。対象については、診療録をもとに年齢、臨床病期、病理学的因子、以下の拾い上げ項目5項目((1)45歳以下の乳癌発症、(2)60歳以下のTNBC、(3)2個以上の原発性乳癌の発症、(4)第3度近親者内に乳癌または卵巣癌の発症者が1名以上いる、(5)男性乳癌を発症)について後方視的に検討を行った。BRCA1/2遺伝学的検査対象拾

い上げ項目に関しては、HBOC診療ガイドラインの前形となっているHBOC診療の手引き<sup>3)</sup>に則った。なお、今回の研究では乳癌症例におけるBRCA1/2遺伝学的検査拾い上げ項目の妥当性の検討を目的としたため、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の発症のみの症例は今回の検討からは除外した。使用した統計ソフトはJMP Pro16とし、有意水準は $p=0.05$ とした。保険適用拡大前と後における病的バリエント保持率の違い、BRCA1およびBRCA2の比率の違い、TNBCと非TNBCにおけるBRCA1/2病的バリエント保持率の違いについてカイ二乗検定を行った。また、本研究は昭和大学倫理委員会にて承認を得て実施した(承認番号:21-050-B)。

## 結果

### 1) 保険適用後のBRCA1/2遺伝学的検査施行症例の臨床病理学的背景

保険適用拡大後2020年4月~2021年3月の1年間に当科で保険にて施行したHBOC診断目的のBRCA1/2遺伝学的検査数は150例であった。150例の乳癌患者の臨床病理学的背景を示す(Table 1)。うち19例(13%)にBRCA1/2病的バリエントを認めた。検査施行時の年齢中央値は、病的変異あり群は43歳(27-77歳)、病的変異なしの群は47歳(27-77歳)であった。性別は、病的変異あり女:男=19:0、病的変異なし女:男=130:1。検査施行時の臨床病期は、Stage 0 13例(8.7%)、Stage I 60例(40.0%)、Stage II 59例(39.3%)、Stage III 16例(10.7%)、不明 2例(1.3%)であった。病理組織型は、Ductal carcinoma in situ (DCIS) 13例(8.7%)、Invasive ductal carcinoma (IDC) 126例(84.0%)、Invasive lobular carcinoma (ILC) 1例(0.7%)、その他7例(4.7%)、不明3例(2.0%)。サブタイプは、luminal A, B type 93例(62.0%)、luminal HER2 type 9例(6.0%)、pureHER2 type 9例(6.0%)、TNBC 36例(24.0%)、不明3例(2.0%)、両側乳癌は24例(16%)であった(Table 1)。

### 2) BRCA1/2遺伝学的検査拾い上げ項目5項目の検討

保険適用拡大後にBRCA1/2遺伝学的検査数を施行された150例のうち1例は拾い上げ項目5項目((1)45歳以下の乳癌発症、(2)60歳以下のTNBC、(3)2個以上の原発性乳癌の発症、(4)第3度近親者内に乳癌または卵巣癌の発症者が1名以上いる、(5)男性乳癌を発症)に該当せず、卵巣癌の既往に該当し検査を施行されていた。拾い上げ項目5項目のいずれかに該当しBRCA1/2遺伝学的検査を施行された149

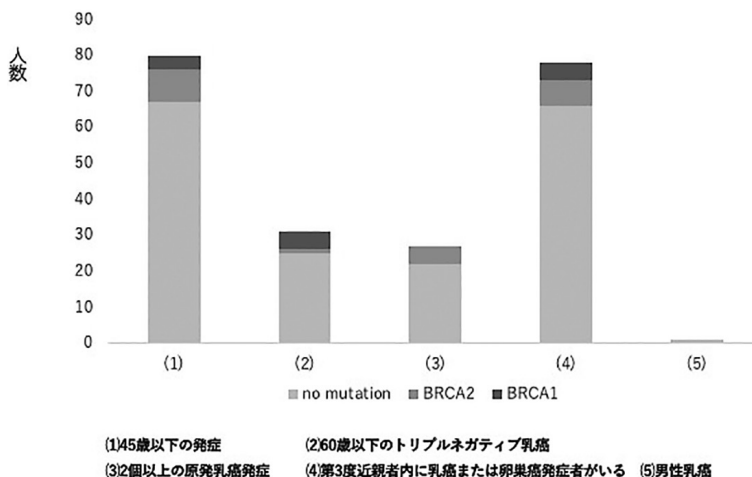


Fig. 1 拾い上げ項目毎のBRCA1/2病的バリエーション保持数 (のべ)

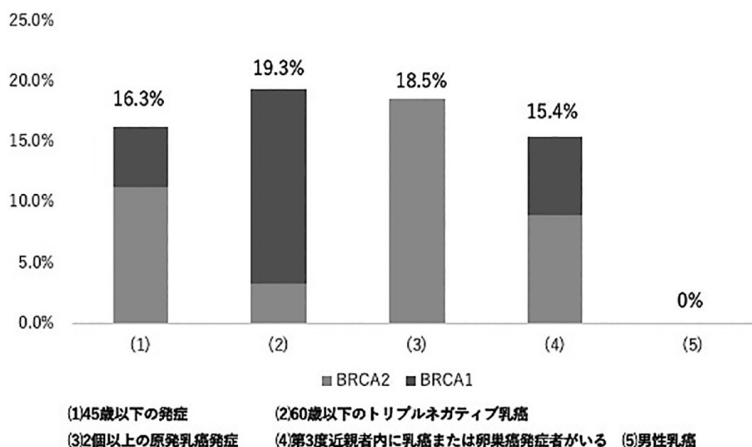


Fig. 2 拾い上げ項目毎のBRCA1/2病的バリエーション保持率 (のべ)

例における各拾い上げ項目毎のBRCA1/2遺伝学的検査施行数を示す (Fig. 1). 各拾い上げ項目の該当数 (該当率) は45歳以下の発症 80/149例 (53.7%), 60歳以下のTNBC 31/149人 (20.8%), 2個以上の原発乳癌 27/149人 (18.1%), 第3度近親者内に乳癌または卵巣癌 78/149 (52.3%) であった。45歳以下の発症および第3度近親者内に乳癌または卵巣癌に該当し検査を施行した症例が多く、この2項目は対象の約半数が該当していた。病的バリエーション保持率は45歳以下の発症16.3%, 60歳以下のTNBC 19.3%, 2個以上の原発乳癌 18.5%, 第3度近親者内に乳癌または卵巣癌 15.4%, 男性乳癌 0%と男性乳癌の項目を除いても10%以上であった (Fig. 2).

### 3) BRCA1/2遺伝学的検査拾い上げ項目該当数毎の検討

拾い上げ項目5項目に該当した149人の該当項目内訳を示す (Fig. 3). 拾い上げ項目数毎のBRCA1/2遺伝学的検査施行数は該当項目数1個91/149例 (61.1%), 該当項目数2個48/149例 (32.2%), 該当項目数3個10/149例 (6.7%) であった (Fig. 4). 該当項目数毎の病的バリエーション保持率では項目個数が3個は70%と高率であった (Fig. 5). 該当項目数1個の症例の検査数を示す (Fig. 6). 該当項目数1個の症例における各該当項目での病的バリエーション保持率は45歳以下の発症9.7%, 60歳以下のTNBC 8.3%, 2個以上の原発乳癌9.1%, 第3度近親者内に乳癌または卵巣癌11.1%,

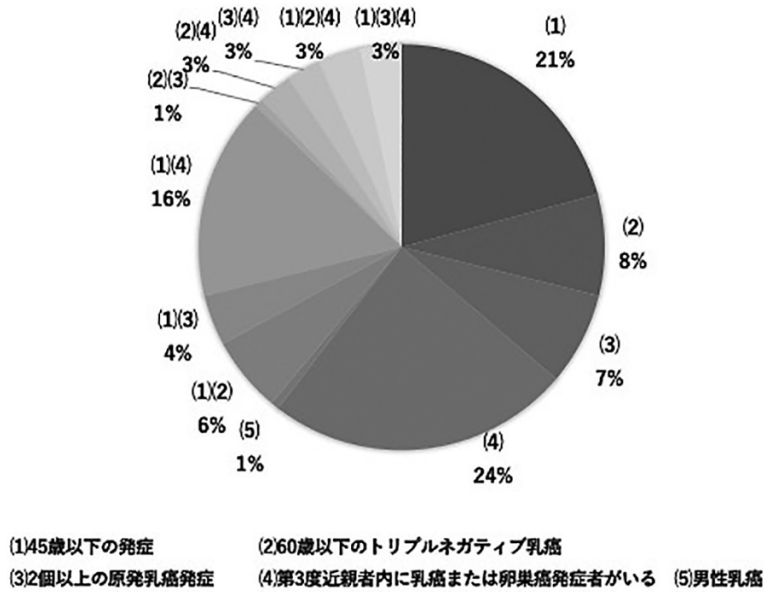


Fig. 3 該当項目の内訳

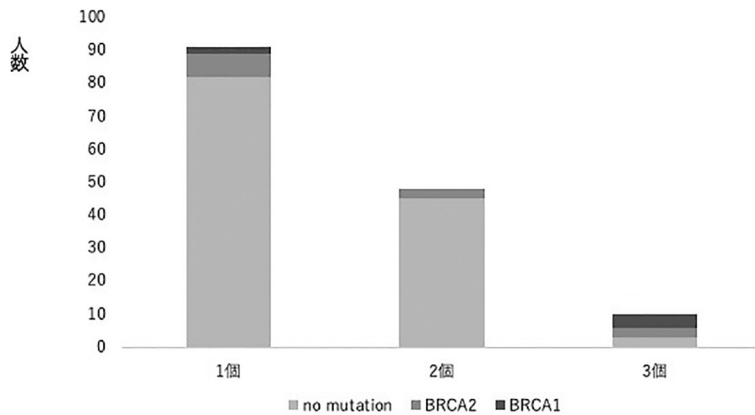


Fig. 4 該当項目数毎のBRCA1/2遺伝学的検査数

男性乳癌 0%であった (Fig. 7). 該当項目数が2個の症例では45歳以下の発症に該当した症例が多かった (Fig. 8). 該当項目数が2個の症例で45歳以下の発症に該当した症例では7.7%に病的バリエントを認めた (Fig. 9).

4) サブタイプ毎の検討

サブタイプ別のBRCA1/2遺伝学的検査施行数は、luminal A, B type 92/149例 (61.7%), luminal HER2 type 9/149例 (6.0%), pure HER2 type 9/149例 (6.0%), TNBC 36/149例 (24.2%) と luminal A, B typeでの検査が61.7%を占めていた (Fig. 10). サブ

タイプ別のBRCA1/2病的バリエント保持率はluminal A, B type 10.9%, luminal HER2 type 11.1%, pure HER2 type 0%, TNBC 22.3%であった (Fig. 11). pure HER2type 9例で検査を行ったが、BRCA1/2病的バリエントは認めなかった。また、BRCA1病的バリエント保持者6例中6例 (100%) がTNBCで、BRCA2病的バリエント保持者13例中10例 (77%) がluminal typeであった。Luminal typeにおいて各該当項目の病的バリエント保持率は、45歳以下の発症 12.3%, 2個以上の原発乳癌 23.8%, 第3度近親者内に乳癌または卵巣癌 11.5%であった (Fig. 12).

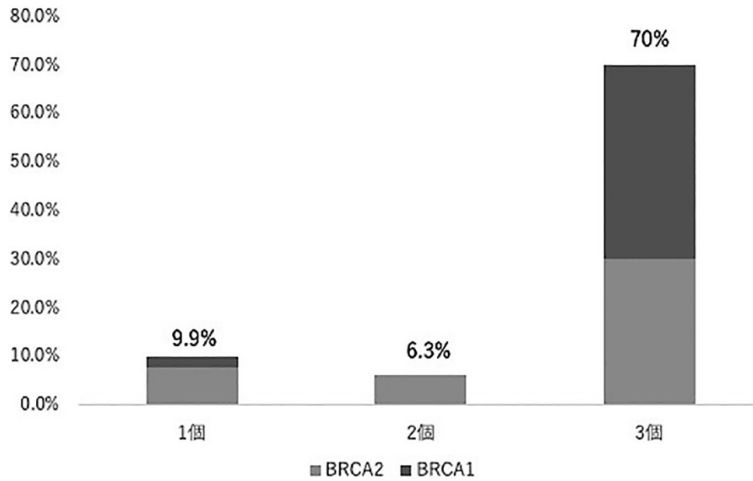


Fig. 5 該当項目数毎の病的バリエント保持率

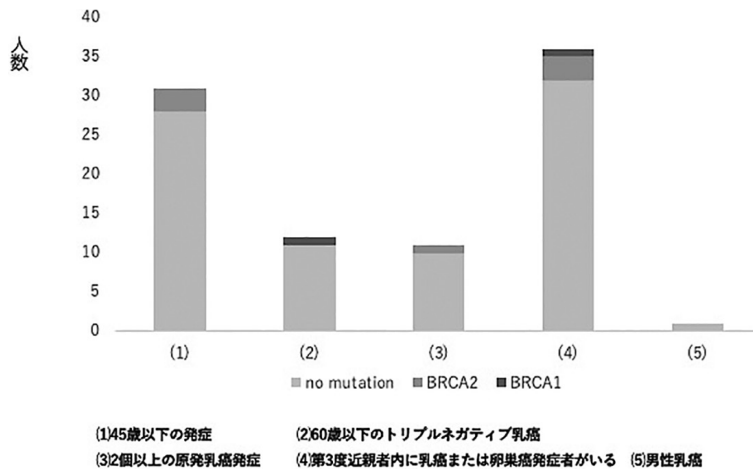


Fig. 6 拾い上げ項目該当数1個の症例のBRCA1/2遺伝学的検査数

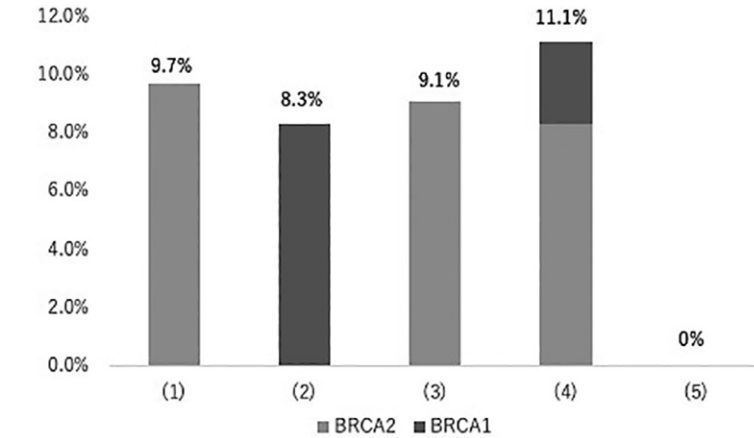
5) 保険適用拡大前後での検査数および病的バリエント保持率の変化

当院では2011年の検査開始以降、自費・研究・治験含めて年間30~80件程のBRCA1/2遺伝学的検査を行ってきた。2020年4月の保険適用拡大に伴い、保険でのBRCA1/2遺伝学的検査数が増加し、2020年の年間検査数は126件と、これまでの検査数と比較し大幅な増加が見られた (Fig. 13)。保険適用拡大前のBRCA1/2病的バリエント保持率は17% (BRCA1 10%, BRCA2 7%)、保険適用拡大後のBRCA1/2病的バリエント保持率は13% (BRCA1 4%, BRCA2 9%)であった。BRCA1/2病的バリエント保持者のうちBRCA1およ

びBRCA2の比率については保険適用拡大前BRCA1 56%, BRCA2 44%とBRCA1の方が多かったが、保険適用拡大後はBRCA1 32%, BRCA2 68%とBRCA2の方が多かった (p=0.04)。

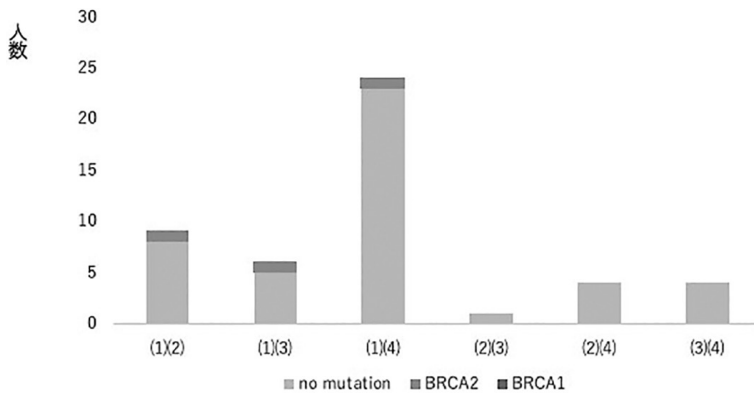
6) 保険適用前後での対側乳房リスク低減切除術の変化

当院においてBRCA1/2病的バリエント保持者に対する対側リスク低減乳房切除術 (contralateral risk reducing mastectomy; CRRM) の実施数は、保険収載前2016年~2019年の4年間において自費にて合計6件施行された。一方、保険適用となった2020年度には1年間で新規にHBOCと診断された3例および保険



(1)145歳以下の発症 (2)60歳以下のトリプルネガティブ乳癌  
 (3)2個以上の原発乳癌発症 (4)第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者がいる (5)男性乳癌

Fig. 7 拾い上げ項目該当数1個の症例の病的バリエーション保持率



(1)145歳以下の発症 (2)60歳以下のトリプルネガティブ乳癌  
 (3)2個以上の原発乳癌発症 (4)第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者がいる (5)男性乳癌

Fig. 8 拾い上げ項目該当数2個の症例のBRCA1/2遺伝学的検査数

適用を待って待機的に行った2例を合わせて計5件のCRRMが行われた。乳癌既発症かつHBOCと診断された片側乳癌おけるCRRM施行率は保険収載前2016年～2019年では15%、保険収載後は30%と保険収載前後で増加がみられた。

7) 保険適用前後でのシングルサイト検査数の変化

BRCA1/2病的バリエーションを保持する家系においてその家系で見つかっている変異のある1箇所だけを調べるシングルサイト検査数は保険収載前の2011年から2019年までは0-9件/年であり、平均で年間4.2件で

あった。保険収載後は増加が期待されたが、2020年度の検査件数は3件であり、保険収載前後で変化は見られなかった。

考 察

今回、われわれは本邦で2020年4月より保険適用拡大されたBRCA1/2遺伝学的検査のHBOC拾い上げ項目について当院で検査を施行した150例で検討を行った。米国のCropperらは1,072人を対象とした後方視的検討でNCCNガイドライン拾い上げ項目によるBRCA1/2病的バリエーション保持率は10%程度と報告し

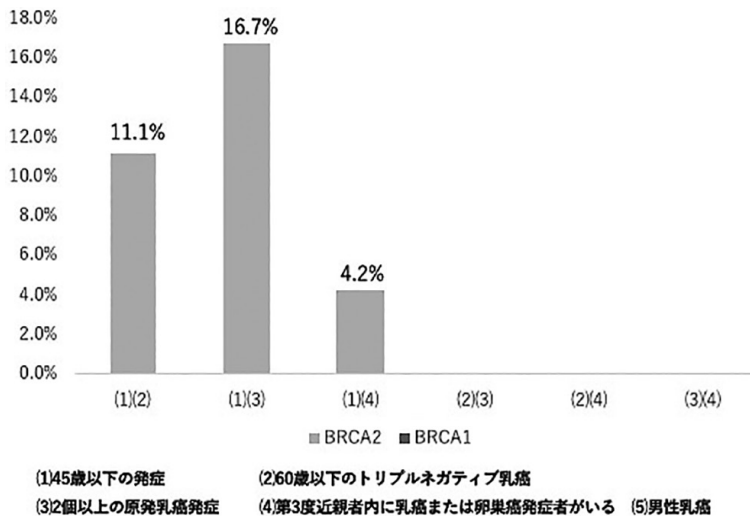


Fig. 9 拾い上げ項目該当数2個の症例の病的バリエーション保持率

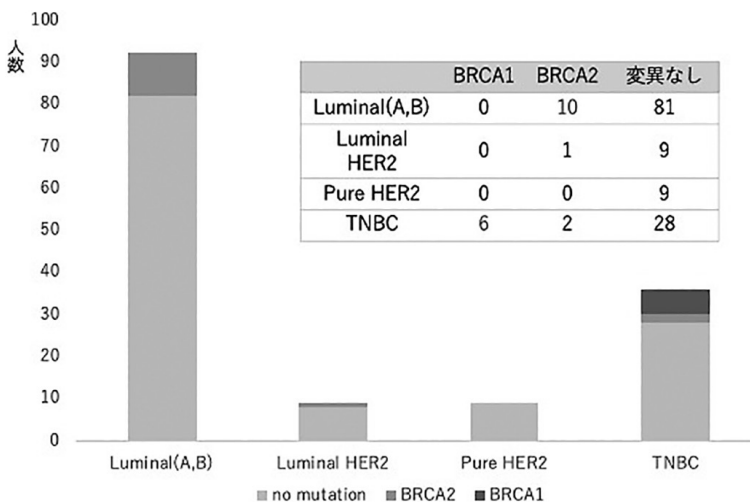


Fig. 10 サブタイプ毎のBRCA1/2遺伝学的検査数

ている<sup>5)</sup>。今回われわれが行った検討においてHBOC診療の手引き拾い上げ項目による同検査の病的バリエーション保持率は13%であり、Cropperらの報告と概ね一致していた。また、HBOC診療の手引きによると同拾い上げ項目はNCCNガイドラインおよび日本HBOCコンソーシアムの簡易チェックのうち、選択バイアスの無い日本人乳癌女性データからodds ratio>2または10%以上のBRCA1/2病的バリエーション検出因子とされている<sup>3)</sup>。BRCA1/2遺伝学的検査はこれまで自費診療であったため、若年やTNBCの症例など受験者

の背景に偏りがあったが、今回保険適用拡大によりこれまでよりも広い日本人のデータに当てはめた場合も各項目のBRCA1/2病的バリエーション保持率は男性乳癌を除いたいずれの項目でも10%以上であり、現在の項目が拾い上げ項目として妥当であると考えられた。したがって、これらの該当項目に一致する患者に対しては10%以上の陽性率の可能性があることを踏まえ、積極的に検査を施行する必要があると考えられる。各拾い上げ項目の該当しやすさでは45歳以下の発症または第3度近親者内の乳癌または卵巣癌の項目がいずれも検

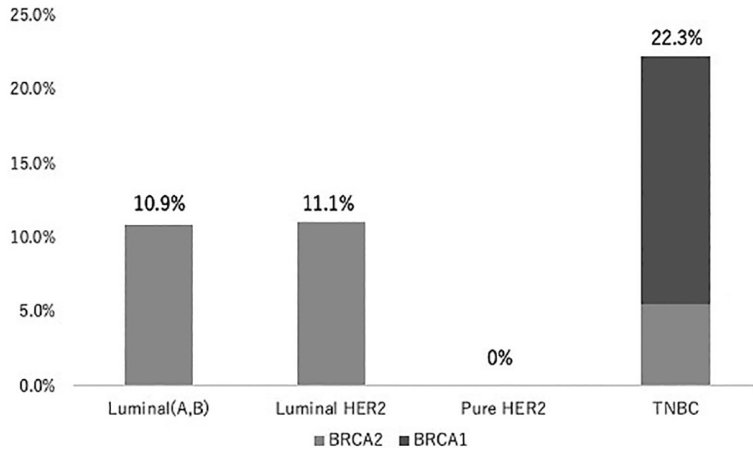
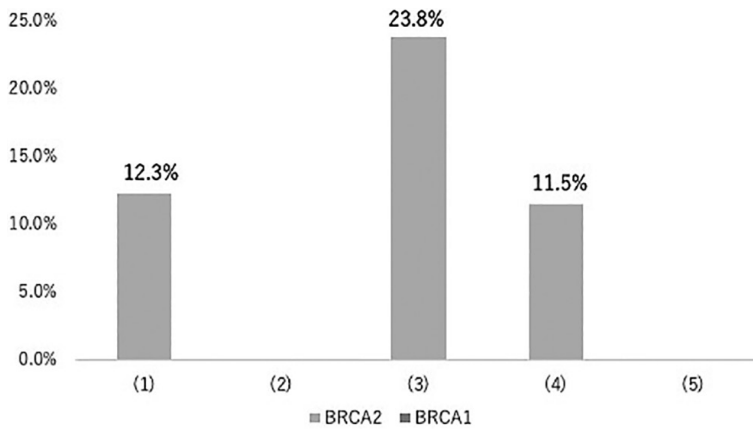


Fig. 11 サブタイプ毎の病的バリエント保持率



(1)45歳以下の発症 (2)60歳以下のトリプルネガティブ乳癌  
 (3)2個以上の原発乳癌発症 (4)第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者がいる (5)男性乳癌

Fig. 12 Luminal typeにおける拾い上げ項目毎の病的バリエント保持率

査対象者の半数に該当しており、該当項目として多い項目であった。対象の全体の中で60歳以下のTNBCや2個以上の原発乳癌の該当率は低いものの、この2項目に該当している症例の病的バリエント保持率は比較的高い傾向が見られた。一方で、該当項目数が1個のみの症例においては45歳以下の乳癌や第3度近親者内の乳癌または卵巣癌の項目に該当する症例の病的バリエント保持率が高い傾向があった。

Cropperらの報告<sup>5)</sup>ではNCCNガイドライン拾い上げ項目の該当数1個の場合BRCA1/2病的バリエント保持率は3.2% (95%CI 1.6-5.7%)と報告されているが、今回の検討では拾い上げ項目の該当数1個の症

例でのBRCA1/2病的バリエント保持率は9.7%であった。今回の検討におけるCropperらの報告との相違点としては、HBOC診療の手引きに記載の45歳以下の乳癌発症の項目に対してCropperらの検討したNCCNガイドライン拾い上げ項目では50歳以下の乳癌発症が項目としてあり、Cropperらの検討ではより広く検査対象を拾ったことにより保持率に違いが出た可能性が考えられる。HBOC診療の手引きに則った拾い上げでは該当数1個の症例でも9.7%の保持率を認めており、いずれかの項目に1個でも該当した時には検査を考慮する必要が考えられた。

これまでの報告で日本のHBOCコンソーシアム登録



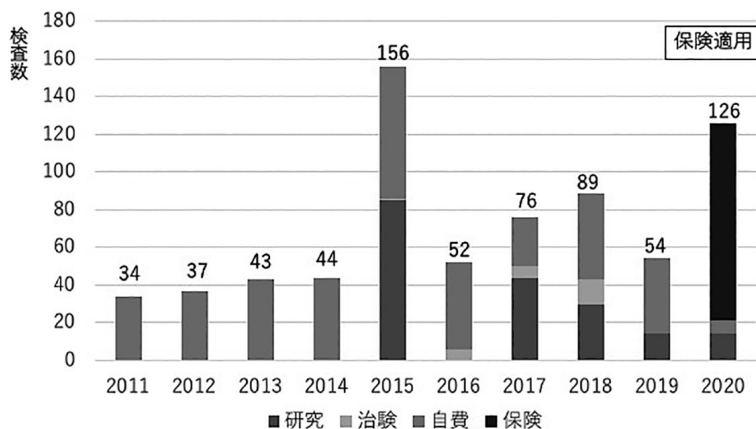


Fig. 13 年間BRCA1/2遺伝学的検査数の推移

データによると、BRCA1病的バリエント保持者のうちTNBC 75.8%，luminal type 21.2%，BRCA2病的バリエント保持者のうちTNBC 18.6%，luminal type 64.4%との報告もあり<sup>6)</sup>、今回の検討においてもBRCA1は9例中9例(100%)がTNBCであり、BRCA2では13例中10例(77%)がluminal typeという結果でありこれまでのBRCA1でTNBCが多く、BRCA2でluminal typeが多いという報告と矛盾しない結果であった。サブタイプ別の病的バリエント保持率では今回の検討では有意ではなかったものの(p=0.05)、TNBCにおいて22.3%と数値として高い傾向にあった。したがって、TNBCであればよりHBOC特にBRCA1の可能性を考えて検査を検討する必要があると考えられる。一方で、luminal typeの病的バリエント保持率も10.9%であり、luminal typeにおける各該当項目の病的バリエント保持率は男性乳癌の項目を除いて10%以上認めていた。したがってluminal typeであっても拾い上げ項目に該当した際には、検査の検討を考慮する必要があると考えられる。

保険適用拡大に伴い、BRCA1/2遺伝学的検査数に増加が見られた一方、BRCA1/2病的バリエント保持率に関しては有意ではなかったものの(p=0.22)、数値としては低下傾向が見られた。保険適用前はより強くHBOCを疑う症例に対して検査が行われていたが、拾い上げ項目に基づき検査を行うことにより、これまででは拾い上げられなかったHBOC症例に関して拾い上げができてきている可能性が考えられる。

また、BRCA1およびBRCA2の比率に関してMozawaらの報告では、日本人を対象に乳癌患者7,051

人と非乳癌患者11,241人を対象とし生殖細胞系列の遺伝子病的バリエント保持率について調べた研究では、乳癌患者および非乳癌患者のいずれにおいてもBRCA2の方がBRCA1よりも多いという結果であった<sup>7)</sup>。また、Sunらの報告でも中国人を対象に無作為に抽出した乳癌患者8,085人を対象とした生殖細胞系列の病的バリエント保持に関する調査においてBRCA2の方がBRCA1よりも多いという結果であった<sup>8)</sup>。このように、これまでの報告で乳癌患者における生殖細胞系列の病的バリエント保持者の割合はBRCA2の方がBRCA1よりも多いと言われており、今回の保険適用拡大後のBRCA1/2病的バリエント保持者の割合の逆転は、より広く検査対象が広がったことでその実態に近づいたものと考えられる。

BRCA1/2病的バリエントを有する乳癌既発症者において初めの乳癌診断後20年以内に対側乳癌を発症するリスクはBRCA1 40%、BRCA2 26%と報告されている<sup>9)</sup>。CRRMにより対側乳癌発症リスクは低減効果を示すことが報告されており、HBOC診療ガイドラインでも対側リスク低減効果のエビデンスレベルは「強」とされている。一方で、全生存期間(overall survival: OS)に関しては、改善効果あり<sup>10)11)</sup>と報告した論文と効果なし<sup>12)13)</sup>としたものがある。Heemskerck-Gerritsenらの報告では、CRRMを受けた242人とCRRMを受けずサーベイランスを行った341人の前向き比較試験(乳癌診断後の中央観察期間11.4年)ではCRRM群の方がサーベイランス群よりも死亡率が低く、RRSO調整後のhazard ratio(HR):0.49(95%CI:0.29-0.82)と報告している<sup>10)</sup>。また、Evansらは698

人の *BRCA1/2* 病的バリエントを有する乳癌患者（うち105人がCRRMを施行）を対象とした試験（中央観察期間9年）で生存率はCRRM群で有意に改善を認めた（HR 0.37,  $p=0.008$ ）と報告している<sup>11</sup>。一方で、Brekelmansらは170人の *BRCA1* 病的バリエントを有する乳癌患者においてCRRMがOSの改善を示さなかったと報告している<sup>13</sup>。ガイドラインでも記されているようにOSに関してはRRSOの影響が大きいと考えられるため、今後更なる検討が必要と考えられている。当院における保険収載前のCRRM実施数6件/4年と比較し保険収載後は5件/年と実施数に増加が見られ、乳癌既発症かつHBOCと診断された片側乳癌におけるCRRM施行率は保険収載前15%、保険適応後30%と保険適応前後で増加がみられた。犬塚らの報告<sup>14</sup>では保険収載前ではあるが日本人における *BRCA1/2* 病的バリエントを有する患者におけるCRRMに対する意向調査で22.5%の人がCRRMを受けることを検討したいという希望をもっていたと報告している。当院での保険適応前のCRRM率は意向調査よりも低い傾向があったが、保険適応後のCRRM率は意向調査よりも高い結果であった。したがって、保険収載後は経済的理由で希望していなかった方の希望者が増加している可能性が考えられる。

今回の検討ではシングルサイト検査数に増加は見られないが、*BRCA1/2* 遺伝学的検査総数および病的バリエント保持者数の増加に伴い、今後血縁者に対するシングルサイト検査が増加することが予想される。

本検討における限界と今後の課題について考察する。まずは、検査対象の拾い上げ漏れが考えられる。第3度近親者内の乳癌または卵巣癌の項目に関して患者本人から問診により聴取しており、患者本人が把握していない家族歴に関しては拾い上げが困難であった。また、男性乳癌の対象が少なく正確な評価が困難であった。3つ目に拾い上げ項目に該当したものの検査を施行しなかった症例があることが挙げられる。Sunらが、韓国において *BRCA1/2* 遺伝学的検査が保険収載される前後に、*BRCA1/2* 遺伝学的検査の検査基準に該当するが受検をしていない乳癌患者を対象として、受検を希望しなかった理由を調査した結果、*BRCA1/2* 遺伝学的検査の保険収載後は、保険収載前に比較して、経済的理由により受検を希望しなかった患者は減少したものの、家族と相談してから決定したい、受検するかどうかの決定は今後行いたいなどの理由で、すぐには受検を希望しない患者も存在すること

が報告されている<sup>15</sup>。本研究においては、*BRCA1/2* 遺伝学的検査の保険収載後に受検を希望しなかった患者の割合やその背景を明らかにすることはできなかったため、今後その実態について調査することも必要であると考えられる。

今後の課題に関しては、現在 *BRCA1/2* 遺伝学的検査は結果が出るまでに約3週間程度要し検査結果が出てから術式決定までの意思決定の期間が短いこと、検査数および病的バリエント保持者数の増加に伴いCRRMの件数は増えたものの手術枠に限りがあることや各科や各部署との連携など臨床の問題が考えられる。また、今後シングルサイト検査数が増加した時には、未発症病的バリエント保持者に対するサーベイランスも課題と考えられる。現在、当院は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的がん医療実用化研究事業にて、日本人 *BRCA* 未発症病的バリエント保持者に対する乳癌リスク低減手法の開発研究に参加している（jRCTs031200222）。本研究は未発症 *BRCA2* 病的バリエント保持者に限定したものではあるが、乳癌発症予防の化学予防、乳房MRI等サーベイランスを評価する臨床研究であり、今後の未発症者病的バリエント保持者のサーベイランス体制構築を目指している。

## 結 語

HBOC診療の手引きに記載の拾い上げ項目により *BRCA1/2* 遺伝学的検査の対象を拾い上げることにより、これまで検査対象となくかった症例のHBOC症例を拾い上げることができるようになった。同拾い上げ項目での病的バリエント保持率は13%であり、拾い上げ項目に該当した際には *BRCA1/2* 遺伝学的検査の情報提供および検査の必要性が考えられる。検査総数の増加に伴い病的バリエント保持者数の増加がみられるが、CRRMに関する手術枠不足や各部署との連携、未発症病的バリエント保持者へのフォローアップなどが課題と考えられる。

なお、本稿の要旨は第29回日本乳癌学会学術総会（2021年7月、横浜；ハイブリッド開催）で発表した。

## 謝 辞

本論文の執筆にあたり、ご指導いただきました昭和大学病院プレストセンター遺伝カウンセラーの犬塚真由子先生に深謝いたします。

利益相反：なし

## 文 献

- 1) Cancer Genome Atlas Network : Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012 ; 490 : 61 – 70
- 2) Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al : A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017 ; 123 : 1721 – 1730
- 3) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き 2017, (Accessed Oct. 27, 2021, at <http://johboc.jp/guidebook2017/toc/2-Index/cq1/>)
- 4) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 : 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021年版. 金原出版, 東京, 2021, p86 – 91
- 5) Cropper C, Woodson A, Arun B, et al : Evaluating the NCCN Clinical Criteria for Recommending BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Patients With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017 ; 15 : 797 – 803
- 6) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, et al : Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer : first report after establishment of HBOC registration system in Japan. *J Hum Genet* 2018 ; 63 : 447 – 457
- 7) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al : Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 4083
- 8) Sun J, Meng H, Yao L, et al : Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in a Large Series of Unselected Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : 6113 – 6119
- 9) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al : Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017 ; 317 : 2402 – 2416
- 10) Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al : 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* 2015 ; 136 : 668 – 677
- 11) Evans DG, Ingham SL, Baildam A, et al : Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013 ; 140 : 135 – 142
- 12) van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al : Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005 ; 93 : 287 – 292
- 13) Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al : Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 391 – 400
- 14) 犬塚真由子, 渡邊知映, 桑山隆志他 : BRCA1/2 遺伝子に病的変異を有する乳癌患者における対側リスク低減乳房切除術に対する意向調査. *乳癌の臨* 2019 ; 34 : 251 – 257
- 15) Sun Y, Kang E, Baek H, et al : Participation of Korean families at high risk for hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2 genetic testing. *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 : 527 – 532

A CLINICAL STUDY OF CASES IN WHICH *BRCA1/2* GENETIC TESTS WERE PERFORMED AFTER INSURANCE COVERAGE AS ADDITIONAL INDICATION AND FUTURE PROBLEMS

Rika NARUI, Kanae TARUNO, Sadako AKASHI and Seigo NAKAMURA

Department of Breast Surgical Oncology, Showa University School of Medicine

Since April 2020, *BRCA1* and *BRCA2* genetic tests have additionally covered by insurance for diagnosing hereditary breast and ovarian cancers (HBOC). This study was made to clarify the appropriateness of suggestive findings on which we rely to select a candidate for the testing. Subjects were all breast cancer patients undergone *BRCA1/2* genetic tests to diagnose HBOC. Of these patients, we calculated the number of the tests by every inclusion criterion which is described in the guidebook for the HBOC treatment, and the carrying rates of inherited pathogenic variant (carrying rate) were also calculated. As a result, the number of tests performed for 10 years before the insurance coverage amounted to 600 cases, whilst in 2020 when the insurance coverage was approved, the number greatly increased to 126 cases for one year. The carrying rate in cases applicable to either of inclusion criteria was 13%. The carrying rates by inclusion criterion were 19.3% in triple-negative breast cancer patients at or before age 60 years ; 18.5% in those with more than two primary breast cancers ; 16.3% in those at or before age 45 years ; and 15.4% in those who had family history of breast or ovarian cancer within three-degree relatives. In patients who had three inclusion criteria, the carrying rate was as high as 70%. In conclusion, the carrying rate becomes higher when the candidate is applicable to more inclusion criteria, where information of the test result should be offered. With an increase in numbers of tests as well as carriers who inherit pathogenic variant, it would increasingly pose issues of performing risk-reducing mastectomy for the contralateral breast or following-up of pre-symptomatic pathogenic variant carriers.

**Key words :** *BRCA*, *BRCA1/2* genetic test, hereditary breast and ovarian cancer, HBOC, inclusion criteria

---