

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

遺伝的要因/家族歴がある場合の リスク評価が高い癌： 乳がんおよび卵巣がん

2006年 第1版

つづく

NCCN 遺伝的/家族性ハイリスク評価：委員会委員

* Mary B. Daly, MD, PhD/Chair †
Fox Chase Cancer Center

Jennifer E. Axilbund, MS, CGC Δ
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Eileen Bryant, PhD Δ
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Sandra Buys, MD † ‡ †
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

Charis Eng, MD, PhD † Δ
Consultant-Cleveland Clinic Genomic
Institute

Sue Friedman, DVM ¥
FORCE-Facing Our Risk of Cancer
Empowered

Laura J. Esserman, MD ¶
UCSF Comprehensive Cancer Center

Carolyn D. Farrell, MS, CNP, CGC Δ
Roswell Park Cancer Institute

James M. Ford, MD † ‡ Δ
Stanford Hospital and Clinics

Judy E. Garber, MD, MPH †
Dana-Farber/Partners CancerCare

Joanne M. Jeter, MD †
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Wendy Kohlmann, MS, CGC Δ
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Patrick M. Lynch, MD, JD ☐
The University of Texas M. D.
Anderson Cancer Center

P. Kelly Marcom, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

Lisle M. Nabell, MD † †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Kenneth Offit, MD † Δ ‡
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Raymond U. Osarogiagbon, MD † ‡ †
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

Boris Pasche, MD, PhD † ‡ Δ
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Gwen Reiser, MS, CGC Δ
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Rebecca Sutphen, MD Δ €
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute at the University of South Florida

Jeffrey N. Weitzel, MD † † Δ
City of Hope Cancer Center

† 腫瘍内科学
Δ 腫瘍遺伝学
‡ 内科学
† 血液学/血液腫瘍内科学
¥ 患者支援団体
¶ 外科学/腫瘍外科学
☐ 胃腸病学
€ 小児腫瘍学
* 文書委員会委員

目次

[NCCN 遺伝的/家族性ハイリスク評価：委員会委員](#)[乳房および/または卵巣の遺伝性評価 \(BR/OV-1\)](#)[遺伝性乳がんおよび/または卵巣がん \(HBOC-1\)](#)● [HBOC 管理 \(HBOC-A\)](#)[リ-フラウメニ症候群 \(LIFR-1\)](#)● [リ-フラウメニ管理 \(LIFR-A\)](#)[コーデン症候群 \(COWD-1\)](#)● [コーデン症候群管理 \(COWD-A\)](#)[ガイドライン索引](#)[遺伝的/家族性ハイリスク評価：乳がんと卵巣がんガイドラインを印刷する](#)

[この文書の利用に関するヘルプは
ここをクリック](#)

[原稿](#)[参考文献](#)

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[ここをクリック](#)：

nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN コンセンサスカテゴリー：

特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー1-2A である。

[「NCCN コンセンサスカテゴリー」](#)を参照

[ガイドライン更新事項の要約](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個別の臨床状況に応じて医学的判断を下した上で、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。全国総合癌ネットワークは、その内容、使用、または適用についていかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は全国総合癌ネットワークにある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2005.

遺伝的要因/家族歴がある場合のリスク評価が高い癌： 乳がんおよび卵巣がん

対象基準^a

以下の1項目以上に該当：

- 若年発症性乳がん^b
- 2個の原発乳がん^cもしくは乳がん^dと卵巣がん^dの発病
または
一方の家系（母系または父系）の近親者における2個の原発乳がん^cもしくは乳がん^dと卵巣がん^dの発病
- 一方の家系における男性乳がん、甲状腺癌、肉腫、副腎皮質癌、子宮内膜癌、膵臓癌、脳腫瘍、皮膚症状または白血病/リンパ腫と乳がんとの**集積**
- 家族の乳がん感受性遺伝子の突然変異
- リスク集団^e
- 男性乳がん
- 卵巣がん^d：**一方または両方の家系^f**

癌遺伝学専門医への紹介が勧められる

評価

患者のニーズと心配：

- 利益、リスク、限界を含めた癌リスクに関する遺伝子検査の知識
- 癌の家族性リスク/評価の目標

詳しい家族歴：

- 第一度、第二度、第三度近親者まで含めた広範な家系（親、子、兄弟姉妹、親の兄弟姉妹、祖父母、曾祖父母、姪、甥、孫、いとこ）
- 癌のタイプ
- 両側発病性
- 診断時の年齢
- 医療記録、特に原発癌の病理所見報告書

詳しい内科的および外科的病歴：

- 癌の既往
- 発癌因子への曝露：放射線治療の既往
- 生殖歴
- ホルモンの使用
- 乳房生検の既往
- 癌の病理所見の確証

集中的身体検査（特異的症候群を参照）：

- 乳房/卵巣
- 頭頸部検査
- 皮膚
- 甲状腺
- 頭囲

以下の基準を参照

[遺伝性乳癌/卵巣癌症候群\(HBOC-1\)](#)

[リ-フラウメニ症候群\(LIFR-1\)](#)

[コーデン症候群\(COWD-1\)](#)

^a 乳がん/卵巣がんの家族性パターンについては母方と父方の家系を個別に考慮する。

^b 複数の研究が早期発症を40歳以下から50歳以下の範囲と定義しているため、50歳以下の臨床使用年齢とする。このガイドラインの目的から、浸潤性および非浸潤性乳管癌を含める。

^c 2個の原発乳がんには、両側性疾患または明らかに別個の複数の同側性原発腫瘍の症例を含める。

^d このガイドラインの目的から、卵管癌と原発腹膜癌を含める。

^e リスク集団については対象基準を緩和してもよい（たとえば全年齢の乳がんまたは卵巣がんのアシュケナージ系ユダヤ人女性など）。

^f たとえばアシュケナージ系ユダヤ人や限定された家族構成の患者なら、単一の卵巣がんでも十分である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

遺伝性乳がん/卵巣がん (HBOC) の基準^{a,b}

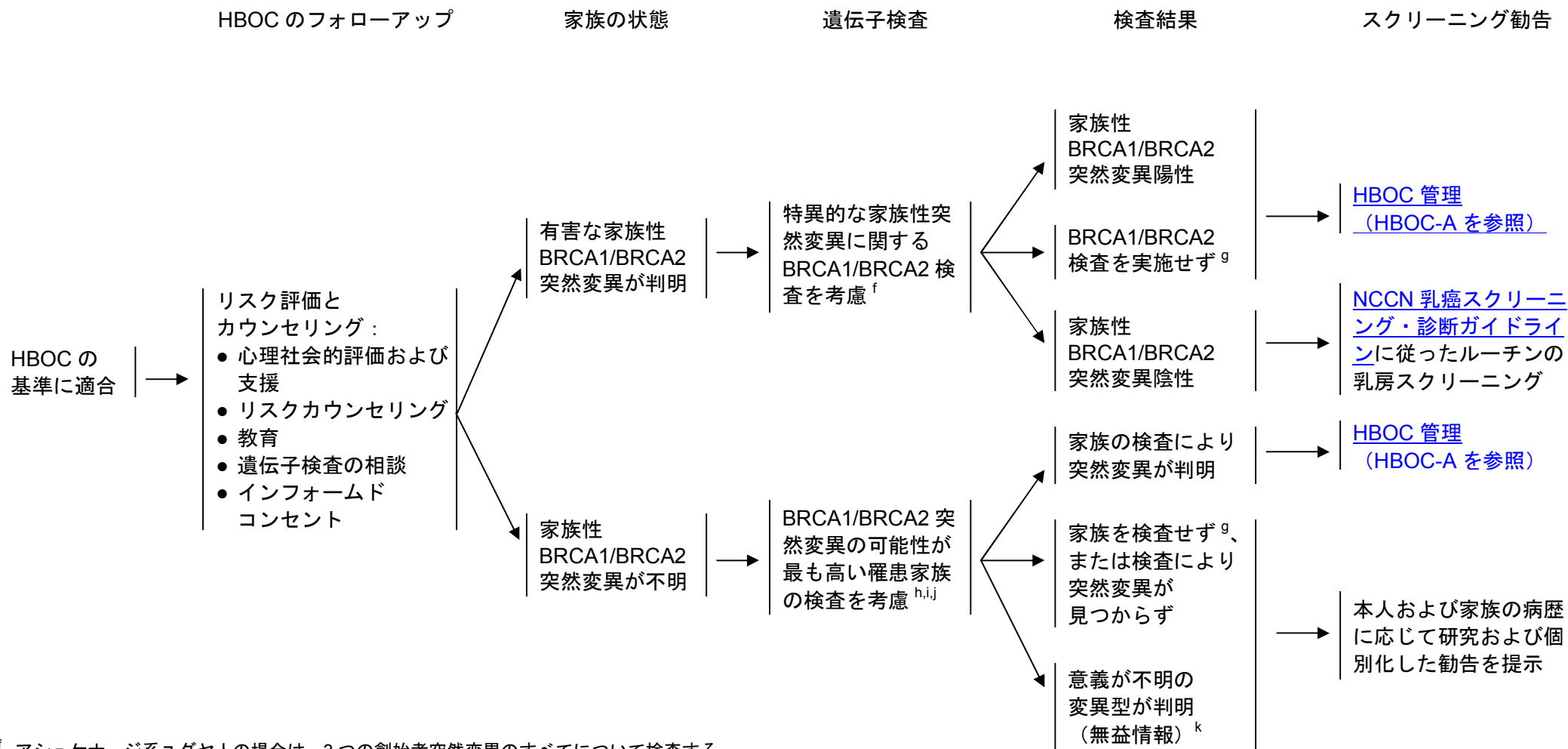
- 家族の BRCA1/BRCA2 突然変異
- 本人の乳がんの既往+以下の 1 項目以上に該当：
 - 家族歴の有無にかかわらず、40 歳以下での診断^c
 - 50 歳以下での診断^cまたは 2 個の原発乳がん^d、かつ 1 人以上の近親者が 50 歳以下で乳がん発病または 1 人以上の近親者が卵巣がん発病
 - 診断年齢にかかわらず、年齢を問わず 2 人以上の近親者が卵巣がん発病
 - 診断年齢にかかわらず 2 人以上の近親者が乳がん発病、特に 1 人以上の女性が 50 歳前に診断されるか 2 個の原発乳がんを発病した場合^d
 - 近親者の男性が乳がんを発病
 - 本人の卵巣がんの既往
 - 有害突然変異を起こしやすい民族（たとえばアッシュケナージ系ユダヤ人、アイスランド人、スウェーデン人、ハンガリー人などの創始者集団）の場合は、それ以上の家族歴は不要
- 本人の乳がんの既往+以下の 1 項目以上に該当：
 - 1 人以上の近親者が卵巣がんを発病
 - 1 人以上の近親者の女性が 50 歳以下で乳がんを発病または 2 個の原発乳がんを発病^d
 - 2 人以上の近親者が乳がんを発病
 - 1 人以上の近親者の男性が乳がんを発病
 - アッシュケナージ系ユダヤ人の場合は、それ以上の家族歴は不要
- 本人に男性乳がんの既往があり、特に以下の 1 項目以上に該当する場合^e：
 - 1 人以上の近親者の男性が乳がんを発病
 - 1 人以上の近親者の女性が乳がんまたは卵巣がんを発病
 - 有害突然変異を起こしやすい民族（たとえばアッシュケナージ系ユダヤ人、アイスランド人、スウェーデン人、ハンガリー人などの創始者集団）や近親者に乳がんおよび/または卵巣がんの既往がある場合は、それ以上の家族歴は不要
- 家族歴のみ—近親者が上記の基準のいずれかを満たしている

基準に適合 → [フォローアップ](#)
(HBOC-2 を参照)基準に不適合 → [NCCN 乳癌スクリーニング・診断ガイドラインを参照](#)^a 上記基準の 1 項目以上に該当すれば、専門医による詳しい評価を要する遺伝性乳がん/卵巣がん症候群が示唆される。^b HBOC の家族歴の調査では、同じ側の家系（母系または父系）の近親者全員を対象とする。この近親者には第一度、第二度、第三度近親者が含まれる。HBOC が見られる家族で報告されることがあるその他の悪性疾患には、前立腺癌、膵臓癌、黒色腫がある。これらの癌が存在すると HBOC の疑いが増大する。^c 臨床状況から必要と思われる場合は、40 歳以下から 50 歳以下の年齢範囲を考慮してもよい。^d 2 個の原発乳がんには、両側性疾患または明らかに別個の複数の同側性原発腫瘍の症例を含める。^e 限定された家族歴の男性については、家族性突然変異の確率が過小評価される可能性がある。注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてエビデンスレベル 1A である。
臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

遺伝的要因/家族歴がある場合のリスク評価が高い癌：
乳がんおよび卵巣がん

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ—2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



^f アッシュケナージ系ユダヤ人の場合は、3つの創始者突然変異のすべてについて検査する。

^g 利用可能性の欠如、物流的/財政的理由、または本人の決定による遺伝子検査の不実施。

^h 罹患者が複数の場合は、診断年齢が最も若い人、両側性疾患、複数の原発癌、卵巣がんがある人、発端者/患者/相談者との血縁が最も濃い人を考慮する。

ⁱ BRCA1/BRCA2 検査：アッシュケナージ系ユダヤ人の場合は、まず3つの一般的な突然変異を検査する。それが陰性なら、本人および家族の病歴の評価に基づいて全配列の検査を考慮する。患者がアッシュケナージ系ユダヤ人でない場合は全配列を検査する。

^j 罹患家族に検査を実施できない場合は、罹患していない家族の検査を考慮する。ただし、検査結果の解釈に対する大きな制限について話し合う必要がある。

^k 突然変異の機能的意義を定義づける別の方策を考慮する。意義が不明の変異型の検査は臨床目的に使用するべきではなく、リスクのある非罹患近親者には勧められない（研究目的を除く）。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

HBOC 管理

女性

- 自己乳房検診の訓練を行い、18歳から月に一度の定期的自己乳房検診を開始する（前の修正では「自己検診」とされていましたが、今回は敢えて「乳房」を入れています）
- 半年ごとの乳房視触診を25歳から開始する（前の修正では「視触診」でしたが、今回は敢えて「乳房」を入れています）
- 25歳から毎年のマンモグラムおよび乳房MRIスクリーニングを開始する。または家族の最も早い発病年齢に基づいて個別化して実施する^{1,2}
- ケースバイケースでリスク低減乳房切除術の選択肢について相談し、防御程度、再建のための選択肢、およびリスクに関するカウンセリングを行う
- 生殖に関する希望、癌リスクの程度、乳がんと卵巣がんに関する防御程度、更年期症状の管理、および考えられる短期ホルモン補充療法（HRT）とそれに関連する医学的問題について話し合ってから、35～40歳または出産終了時の実施が理想的なリスク低減卵管卵巣摘出術³を勧める
- リスク低減手術を選択しなかった患者では、経膈超音波+CA-125を35歳から、または家族の中で卵巣がんが最初に診断された最も若い年齢の5～10年前から開始し、6カ月ごとに同時実施する。閉経前の女性では周期の1～10日目の実施が望ましい
- 乳がんと卵巣がんに対する化学的予防選択肢を、リスクと利益を含めて考慮する（[NCCN 乳がんリスク低減ガイドライン](#)を参照）
- 実施可能なら、治験中の画像診断法やスクリーニング試験を考慮する（たとえば新奇画像診断法やスクリーニング間隔の短縮など）

男性

- 自己乳房検診の訓練を行い、毎月定期的に実施する
- 半年ごとの乳房視触診
- ベースラインのマンモグラムを考慮し、ベースライン検査で女性化乳房や乳房実質/乳腺の陰影が見られたときは毎年のマンモグラムを考慮する
- 前立腺癌に関する集団スクリーニングガイドラインを厳守する

男性と女性

- 近親者のリスク、リスク評価の選択肢、管理、およびリスクのある近親者の遺伝子検査の考慮について助言する
- 癌の症状や徴候について、特にBRCA遺伝子突然変異が認められる人を教育する⁴
- 他の癌のスクリーニングについては他のNCCNガイドラインを参照

¹ 画像診断スケジュールの妥当性はまだ研究段階にある。

² 高性能乳房MRIには、乳房専用コイル、生検能力、およびMRIに熟練した放射線科医が必要なこと、ならびに地域的利用可能性という制限がある。

³ 潜在性疾患が高率で存在するため、卵巣と卵管のサンプル採取と病理検査には特別な注意が必要である。

⁴ 一部の家族では脾臓腫瘍と黒色腫の発生率も高くなっている。黒色腫に関する全身の皮膚の検査と脾臓癌に対する治験プロトコルを考慮する。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

リ-フラウメニ基準^a

フォローアップ

典型的リ-フラウメニ症候群の基準：

- 親族の TP53 突然変異
- 45 歳未満での肉腫の診断、第一度近親者の 45 歳未満での癌の診断、および同系親族の別の第一度または第二度近親者の 45 歳未満での癌の診断または年齢を問わない肉腫の診断

リ-フラウメニ様症候群の基準

本人の

- 小児期の腫瘍または 45 歳未満で診断された肉腫、脳腫瘍、もしくは副腎皮質癌

および

- 第一度または第二度近親者の年齢を問わない典型的リ-フラウメニ症候群の腫瘍、および別の第一度または第二度近親者の 60 歳未満での癌の診断

基準に適合

フォローアップ
(LIFR-2 を参照)

基準に不適合

本人および
家族の病歴に
応じて個別化
した勧告

リ-フラウメニ症候群に関連した腫瘍には以下のものがあるが、これに限らない。

- 閉経前の乳癌
- 骨および軟部組織肉腫
- 急性白血病
- 脳腫瘍
- 副腎皮質癌
- 他の腺癌の異常に早期の発病、または他の小児癌

^a Br J Cancer 76(1), Varley JM, Evans DGR, Birch JM: Li-Fraumeni syndrome – A molecular and clinical review, pp 1-14, 1997 より Nature Publishing Group の許諾を得て改変。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

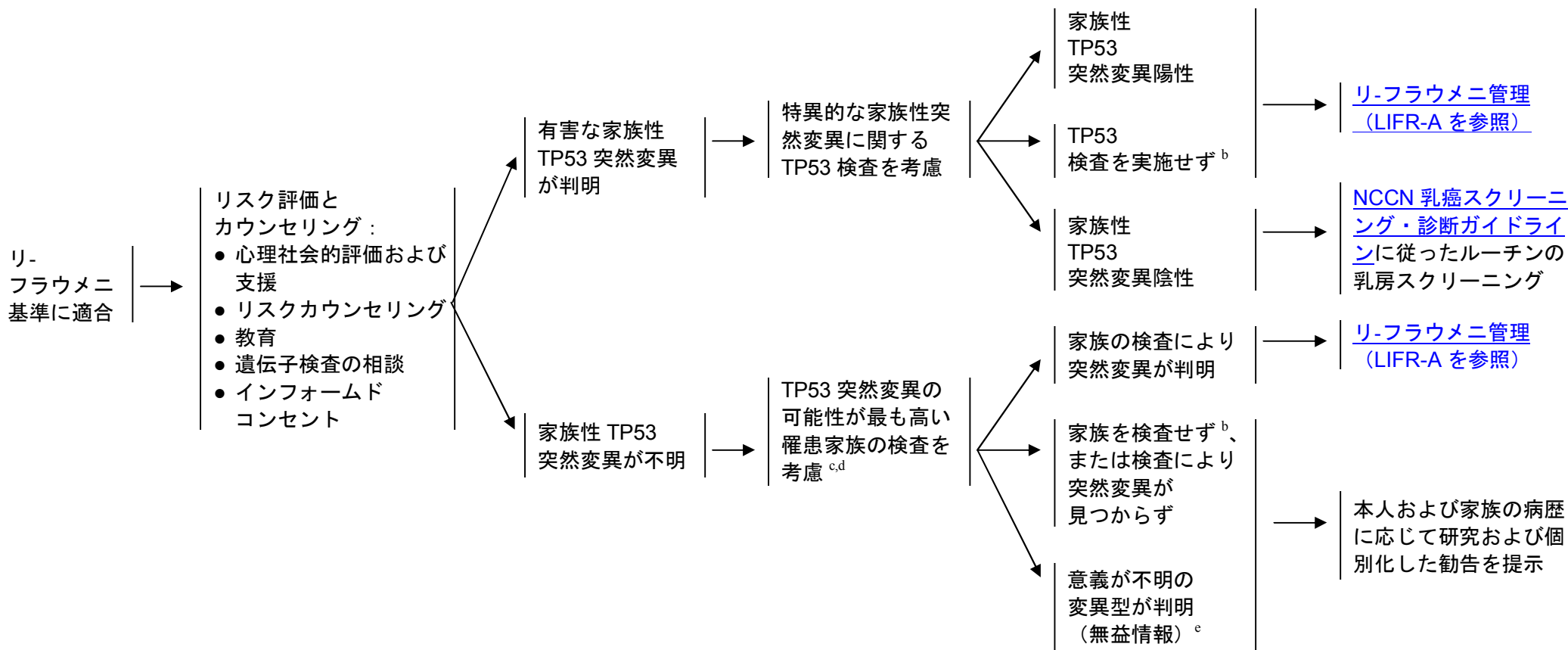
リ-フラウメニのフォローアップ

家族の状態

遺伝子検査

検査結果

スクリーニング勧告



^b 利用可能性の欠如、物流的/財政的理由、または本人の決定による遺伝子検査の不実施。

^c 最も若い診断年齢、両側性疾患、複数の原発癌、45歳未満での肉腫。

^d 罹患家族に検査を実施できない場合は、罹患していない家族の検査を考慮する。ただし、検査結果の解釈に対する大きな制限について話し合う必要がある。

^e 突然変異の機能的意義を定義づける別の方策を考慮する。意義が不明の変異型の検査は臨床目的に使用するべきではなく、リスクのある非罹患近親者には勧められない（研究目的を除く）。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

リ-フラウメニ管理

乳がんリスク

- 自己乳房検診の訓練と教育を行い、18歳から月に一度の定期的自己乳房検診を開始する
- 半年ごとの乳房視触診を20~25歳または家族の最も早い乳がん発病年齢の5~10年前のどちらか早い方から開始する
- 20~25歳から毎年のマンモグラムおよび乳房MRIスクリーニングを開始する。または家族の最も早い発病年齢に基づいて個別化して実施する^{1,2}
- ケースバイケースでリスク低減乳房切除術の選択肢について相談し、防御程度、癌リスクの程度、再建の選択肢に関するカウンセリングを行う
- 実施可能なら、乳房画像診断法の治験に参加するという選択肢について相談する（たとえば新奇画像診断法やスクリーニング間隔の短縮など）³

その他の癌リスク

- リ-フラウメニ症候群に関連する多くの癌のスクリーニングの限界に対応する
- 罹患家族の小児癌リスクを小児科医に通知する
- 珍しい癌や癌生存者における第二の悪性疾患に注目した毎年の総合的身体検査
- 個別の家族歴に基づいた標的サーベイランス
- 癌の症状や徴候に関する教育
- 近親者のリスクおよび近親者の遺伝子検査の可能性について助言する

¹ 画像診断スケジュールの妥当性はまだ研究段階にある。

² 高性能乳房MRIには、乳房専用コイル、生検能力、およびMRIに熟練した放射線科医が必要なこと、ならびに地域的利用可能性という制限がある。

³ いくつかの施設が治験ツールとしての代替画像診断法を評価中である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

コーデン症候群基準 a

特徴的基準：

- 成人レルミット-デュークロス病 (LDD) (小脳腫瘍)
- 皮膚粘膜病変
 - 毛根鞘腫、顔面
 - 末端角化症
 - 乳頭腫性丘疹
 - 粘膜病変

主要基準：

- 乳がん
- 甲状腺癌、特に濾胞性甲状腺上皮癌
- 巨頭症 (巨大頭蓋症) (すなわち 97 パーセントイル以上)
- 子宮内膜癌

副次的基準：

- 他の甲状腺病変 (たとえば腺腫、多結節性甲状腺腫)
- 知的障害 (すなわち IQ が 75 以下)
- 胃腸過誤腫
- 線維嚢胞性乳腺症
- 脂肪腫
- 線維腫
- 泌尿生殖器腫瘍 (特に腎細胞癌)
- 泌尿生殖器奇形
- 子宮筋腫

個人の**操作的診断**：

- 以下の場合には皮膚粘膜病変のみ：
 - 顔面に 6 個以上の丘疹があり、そのうち 3 個以上が毛根鞘腫でなければならない、または
 - 顔面の皮膚の丘疹と口腔粘膜の乳頭腫症、または
 - 口腔粘膜の乳頭腫症と末端角化症、または
 - 6 カ所以上の掌蹠角化症
 - 2 個以上の主要基準
または
 - 1 個の主要基準と 3 個以上の副次的基準
または
 - 4 個以上の副次的基準
- 1 人がコーデン症候群と診断された家族の操作的診断：
- 特徴的基準
 - 副次的基準の有無にかかわらず、いずれか 1 個の主要基準
 - 2 個の副次的基準
 - Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の既往

基準に適合

フォローアップ
(コーデン-2 を参照)

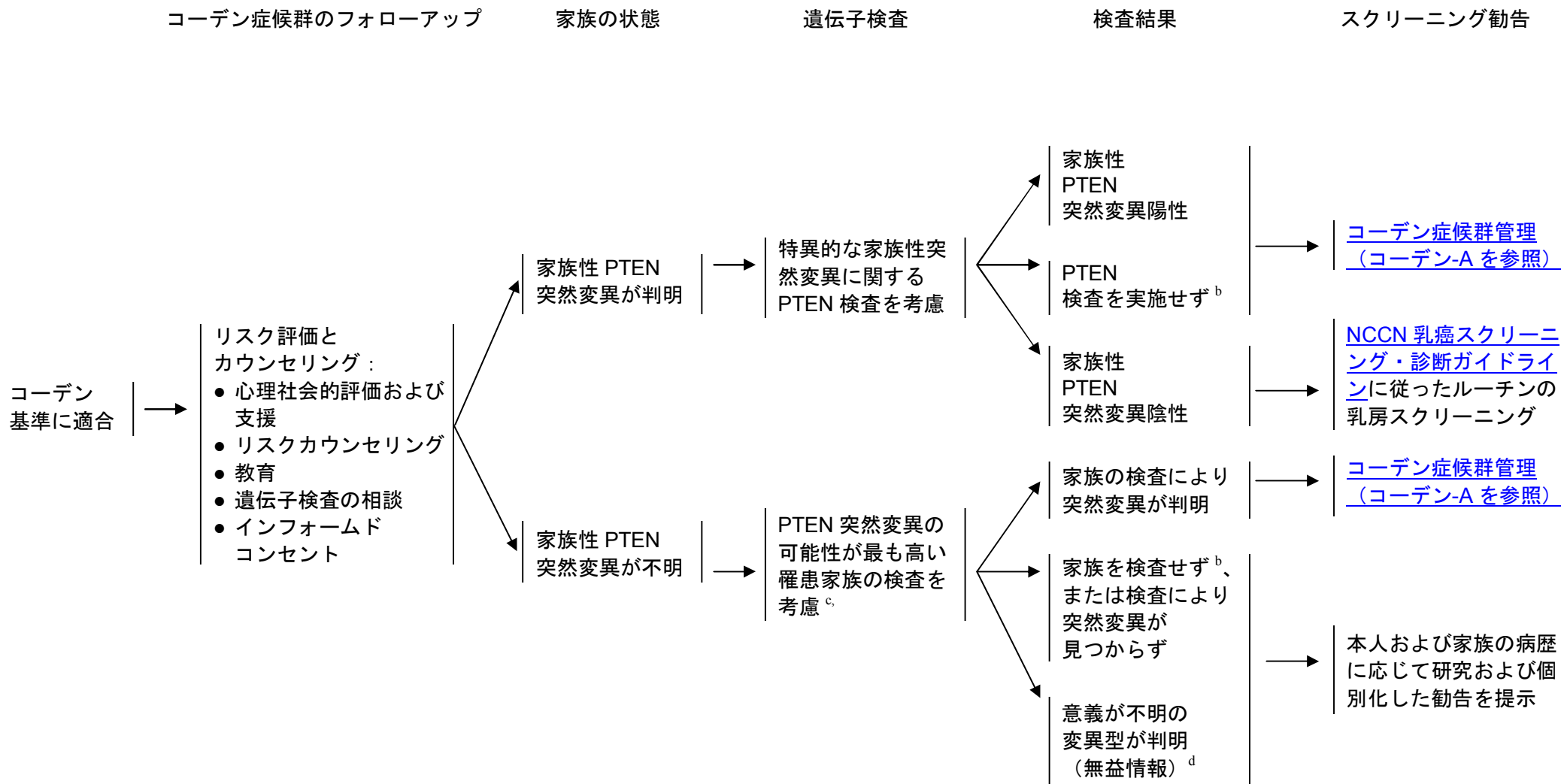
基準に不適合

本人および
家族の病歴に
応じて個別化
した勧告

^a Eng C: Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 37:828-830, 2000 より BMJ Publishing Group の許諾を得て改変。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



^b 利用可能性の欠如、物流的/財政的理由、または本人の決定による遺伝子検査の不実施。

^c 罹患家族に検査を実施できない場合は、罹患していない家族の検査を考慮する。ただし、検査結果の解釈に対する大きな制限について話し合う必要がある。

^d 突然変異の機能的意義を定義づける別の方策を考慮する。意義が不明の変異型の検査は臨床目的に使用するべきではなく、リスクのある非罹患近親者には勧められない（研究目的を除く）。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

コーデン症候群管理

女性

- 自己乳房検診の訓練と教育を行い、18歳から月に一度の定期的自己乳房検診を開始する
- 半年ごとの乳房視触診を25歳または家族の最も早い乳がん発病年齢の5~10年前から開始する
- 30~35歳または家族の最も早い乳がん発病年齢の5~10年前のどちらか早い方から毎年のマンモグラフィおよび乳房MRIスクリーニングを開始する。¹
- 閉経前の女性では毎年の非直視下子宮内膜吸引生検を35~40歳または家族の最も早い子宮内膜癌診断年齢の5年前から開始し、閉経後の女性では毎年の子宮内膜超音波検査を実施する
- ケースバイケースでリスク低減乳房切除術の選択肢について相談し、防御程度、癌リスクの程度、再建の選択肢に関するカウンセリングを行う

男性と女性

- 特に乳房と甲状腺の検査に注目した毎年の総合的身体検査を18歳または家族の最も早い成分癌診断年齢の5年前のどちらか早い方から開始する
- 毎年の尿検査：腎癌の家族歴がある場合は毎年の尿細胞診と腎臓超音波検査を考慮する
- 18歳でベースラインの甲状腺超音波検査を実施し、以後は毎年の実施を考慮する
- 癌の症状や徴候に関する教育
- 毎年の皮膚検査を考慮する
- 近親者のリスクおよび近親者の遺伝子検査の可能性について助言する

¹ 高性能乳房MRIには、乳房専用コイル、生検能力、およびMRIに熟練した放射線科医が必要なこと、ならびに地域的利用可能性という制限がある。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

ガイドライン更新事項の要約

この遺伝的/家族性ハイリスク評価：乳がんおよび卵巣がんガイドライン 2006年版における 2005年 第1版からの主要な変更点の重要部分は以下のとおりである。

遺伝的/家族性ハイリスク評価：

- 卵巣がんに関する脚注「d」を追加した ([BR/OV-1](#))。
- HBOC 基準 ([HBOC-1](#)) :
 - 「本人に男性乳がんの既往があり、特に以下の 1 項目以上に該当する場合」の矢印 3 を修正し、民族を含めた。
 - パネルは「基準に適合せず」の後のスクリーニング勧告を削除し、NCCN 乳がんスクリーニング・診断ガイドラインを参照するよう変更した。
 - 脚注「b」を修正し、HBOC の疑いを強めるとされる他の悪性疾患を含めた。
 - 脚注「e」を修正し、限定された家族歴の男性に対応するようにした。
- HBOC のフォローアップ ([HBOC-2](#)) :
 - 「家族の状態」の下のフロー「遺伝子検査を実施せず」を削除し、最初と最後の枝に「BRCA1/BRCA2」を追加した。
 - 家族を検査して突然変異が判明した患者は「HBOC 管理」にのみ進むよう変更した。
 - 脚注「f」を新たに加えた。
 - 脚注「k」を修正し、意義が不明な変異型を含めた。
- HBOC 管理 ([HBOC-A](#))
 - 「女性」の欄：項目 3 を「毎年のマンモグラムおよび乳房 MRI...」に変更し、項目 4、5、6、7 を修正した。
 - 「男性」の欄：項目 4 を新たに加えた。
 - 脚注「1」、「2」、「3」を新たに加えた。

リ-フラウメニ症候群：

- 「家族の状態」の一番上の枝に「有害な」という単語を追加し、フロー「遺伝子検査を実施せず」を削除した ([LIFR-2](#))。
- 「検査結果」の下の 3 つのフローの勧告を HBOC-2 と同じにした ([LIFR-2](#))。
- 脚注「d」と「e」を新たに加えた。
- 「乳がんリスク」の欄：項目 3 に MRI スクリーニングを含め、項目 4 の「予防的」を「リスク低減」に変更した ([LIFR-A](#))。
- 脚注「1」を修正し、いくつかの施設が治験ツールとしての代替画像診断法を用いていることを指摘した ([LIFR-A](#))。

コーデン症候群：

- 主要基準：項目 2 を「濾胞性上皮癌」と明確にした ([COWD-1](#))。
- 副次的基準：「泌尿生殖器奇形」と「子宮筋腫」を追加した ([COWD-1](#))。
- 「検査結果」の下の 3 つのフローの勧告を HBOC-2 および LIFR-2 と同じにした ([COWD 2](#))。
- コーデン症候群管理 ([COWD-A](#)) :
 - 脚注「c」および「d」を新たに加えた。
 - 項目 3 に MRI スクリーニングを追加した。
 - 項目 5 を修正し、リスク低減乳房切除術を勧めるようにした。
 - 項目 6 からカラードプラーと内診を削除した。

原稿

NCCN コンセンサスカテゴリ

カテゴリ1：高レベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一している。

カテゴリ2A：臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一している。

カテゴリ2B：臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一していない（ただし大きな意見の不一致はない）。

カテゴリ3：推奨が適切であるという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2A である。

概要

家族の研究により、患者の第一度近親者（すなわち親、兄弟姉妹、子）と第二度近親者（すなわち祖父母、親の兄弟姉妹、孫、甥または姪）ではいくつかの形態の癌のリスクが高いことが、古くから実証されている。癌の遺伝パターンは、若齢での発病、高い浸透率、対になった器官における両側発病性、一方の親からの垂直伝播、および他の腫瘍タイプとの関連性によって特徴づけられることが多い^{1,2}。

分子遺伝学の最近の進歩により、癌に対する遺伝的感受性に関連する遺伝子がいくつか特定されており、癌のリスクが高い個人や家族を特定し始めるための手段が提供されている。癌遺伝学に関する知識のこのような急速な拡大は、予防、スクリー

ニング、治療を含む癌管理のあらゆる面に影響している。

本ガイドラインは、遺伝性乳がん/卵巣がん症候群(HBOC)、リ-フラウメニ症候群、およびコーデン症候群に特異的なものである。分子遺伝学という急速に発展してきた分野の臨床適用に関する私たちの知識の多くが予備的なものであることが最近急に認識されたこと、および個別の家族にこのガイドラインを適用するに当たっては柔軟な対応が必要であることが認められたことが、本ガイドラインの策定につながった。

乳がんの遺伝パターン

乳がんは米国の女性に最も多く見られる癌のタイプであり（新規癌症例全体の32%）、米国における癌死の原因の第二位となっている³。乳がんの年齢補正発生率は数十年前から上昇の一途をたどってきたが、5年ほど前からは低下し始めている。死亡率は数十年間にわたり横ばいだったが、1989年以降、特に50歳以下の女性でやや低下してきている³。

疫学研究では、乳がんの家族歴を含むいくつかの危険因子が確認されている。横断的症例-対照試験では、第一度近親者の1人以上に乳がんが発生した女性では乳がんのリスクが2~4倍に高まることがはっきりと実証された⁴。

すべての癌の約5~10%は、家族に受け継がれる特異的遺伝子の異常と関係がある。いくつかの家族には乳がんの特異的な遺伝パターンが存在し、遺伝性乳がんと一部の遺伝性卵巣がんの原因となるBRCA1およびBRCA2病因遺伝子と関連づけられている。リスク増大の大きさは、家族内で罹患した近親者の数、その人との近親度、および罹患近親者の診断年齢に関連して増大する^{5,6}。診断時の年齢が若いほど、遺伝成分が存在する可能性が高くなる。遺伝パターンについて家族歴を評価する際は、乳がんの素因となる遺伝子が伝播される確率は父方と母方で等しいことも覚えておかなければならない。

乳がんの遺伝パターンが見られる家族の研究では、乳がんの遺伝的素因を持つ人の一部に卵巣がんとの関連性も存在することが明らかとなった。同一の血縁系列に乳がんと卵

巣癌の両方が存在する家族では、癌の素因となる突然変異を保有している可能性が有意に高くなる^{7,8}。

遺伝性乳がん/卵巣がん症候群

遺伝性乳がんに関連する遺伝子がいくつか特定されている。1990年には乳がんの感受性遺伝子である BRCA1 が、17 番染色体の長腕にある 17q12-21 間隔に遺伝子連鎖分析によってマッピングされた⁹。他の研究者らも間もなく乳がんと 17q 染色体上の遺伝子マーカーとの連関を確認し、遺伝子が連関した家族では乳がんと卵巣がんに対する感受性が同時伝播することを示すエビデンスが観察された²。今では、この浸透率の高い遺伝子の変化が、部位特異的乳がんが多発する家族の 45% および乳がんと卵巣がんがともに見られる家族の 90% 近くに認められると考えられている¹⁰。

続いて第二の乳がん遺伝子である BRCA2 が 13 番染色体の長腕に特定され、乳がん多発家族の約 35% で認められると考えられている。この遺伝子は男性乳がんとも関連し、おそらく前立腺癌と膵臓癌とも関連すると思われる¹¹⁻¹³。

BRCA1 と BRCA2 の正確な機能と乳がん発生における役割は完全には明らかにされていないが、これらは腫瘍抑制遺伝子として機能するだけでなく、DNA 修復にも関与するようである¹⁴⁻¹⁶。

BRCA1 の疾患関連突然変異の全体的有病率は 800 人に 1 人と推定されている。ただし、いくつかの創始者効果も観察されており、複数の無関係の家族に認められた同一の突然変異をたどると、共通の祖先に行き着く。たとえばアッシュケナージ系ユダヤ人集団では、BRCA1 の 185delAG および 5382insC 突然変異と BRCA2 の

6174delT 突然変異が約 50 人に 1 人の頻度で認められる。これらの突然変異は、早期発病乳がんの 25% 近く、および乳がんと卵巣がんがともに見られる家族の早期発病癌の 90% 近くに認められる^{17,18}。同様の創始者突然変異が、オランダ、スウェーデン、ハンガリー、アイスランドでも確認されている (HBOC-1)^{19,20}。

浸透率 (すなわち突然変異保因者における疾患発現) の概算値は、乳がんの生涯リスクで 36~85%、卵巣がんの生涯リスクで 16~60% となっており、試験集団によって異なる。現在のところ、ある家族で特定された特異的突然変異が浸透率と関係するかどうか、また遺伝子または環境の付加的因子が疾患発現に影響するかどうかは不明である。ただし、BRCA1 または BRCA2 突然変異の保因者は乳がんと卵巣がんのリスクが高く、より集中的な予防およびスクリーニング戦略を要するということは一般に受け入れられている。最近の文献レビューでは、BRCA1 および BRCA2 突然変異の男性保因者でも癌感受性のリスクが高まっていることが示されている。男性の検査基準も、女性の BRCA1 および BRCA2 保因者に対する遺伝子検査の基準と同様である²¹。

リ-フラウメニ症候群

乳がんは珍しいリ-フラウメニ症候群の成分でもあり、この症候群では 17 番染色体の短腕にある p53 遺伝子 (TP53) の生殖細胞系突然変異が実証されている²²。リ-フラウメニ症候群の家族の 77% に腫瘍抑制遺伝子 p53 の突然変異が認められる²³。p53 遺伝子は 1979 年に発見され、最初は遺伝毒性ストレス後の細胞周期調節に重要な役割を果たすタンパク質として同定された。この腫瘍抑制 p53 遺伝子のタンパク質産物は細胞核内にあり、DNA に直接結合する。これは DNA 損傷または遺伝毒性ストレスに応答して細胞の進行を止めることにより重要な役割を果たす主要タンパク質である。p53 タンパク質は DNA 損傷を発見し、他の遺伝子を活性化して DNA を修復するか、プログラム化された細胞死 (アポトーシス) の信号を発する。これは細胞増殖調節における p53 遺伝子の極めて重要な役割であり、突然変

異を起こした DNA による無制御な細胞分裂と腫瘍の発生を防止する。この症候群の特徴は、閉経前の乳がんと、小児期肉腫、脳腫瘍、白血病、副腎皮質癌、および肺癌の併発である²⁴。リ-フラウメニ症候群の家族では通常、肉腫を発症した発端者が 45 歳までに診断される。この症候群には、同一人物に複数の腫瘍が発生し、同一家族内に腫瘍の集積的発生が見られるという特徴もある。遺伝は常染色体優性で

あり、50 歳までの浸透率は 50%以上である。浸透率は高いが、リ-フラウメニ遺伝子は全乳がんの 1%未満にしか存在しないと考えられている。

コーデン症候群

コーデン症候群は 1963 年に 2 人の医師 Lloyd KM と Dennis M によって最初に報告され、この疾患を発症した最初の患者である Rachel Cowden にちなんで名付けられた。コーデン症候群は常染色体優性の遺伝パターンを示す珍しい疾患である。これは、皮膚症状と過度の乳がん、胃腸悪性疾患、泌尿生殖器疾患、ならびに良性および悪性甲状腺疾患を特徴とする 50 の癌関連遺伝性皮膚病の 1 つである²⁵。コーデン症候群の主要な診断基準は、甲状腺癌、特に濾胞性甲状腺癌、巨頭症、小脳腫瘍、子宮内膜癌、および乳がんである。付加的な主要基準には、多発性顔面毛根鞘腫、末端角化症、および乳頭腫性丘疹といった皮膚および口腔粘膜の病変も含まれる。これらの基準はコーデン症候群の症例の 90%超に認められる²⁶。副次的基準は、腺腫や多結節性甲状腺腫などの他の甲状腺病変、泌尿生殖器腫瘍、特に腎細胞癌、胃腸過誤腫、脂肪腫、線維腫、知的障害、および線維嚢胞性乳腺症である。コーデン症候群の診断は、患者が特徴的な主要および副次的基準を併発したときに下される ([COWD-1](#))。

この症候群の原因は 10q23 染色体上にある PTEN 遺伝子 (テンシンと相同のタンパク質チロシンホスファターゼ) の生殖細胞系突然変異であり、コーデン症候群の発端者の 80%に認められている²⁷。PTEN は腫瘍抑制遺伝子として働き、細胞成

長、細胞周期の制御、アポトーシス、および増殖における重要な調節タンパク質である。コーデン症候群の発症には、PTEN 機能の完全な喪失と p53 遺伝子の不活化が関連している^{26,27}。コーデン症候群の女性における乳がんの推定生涯発生率は 25~50%である。他のタイプの遺伝性乳がんと同様、コーデン症候群は若齢で発生し、おそらく両側性である²⁸。

評価

遺伝性乳がんの特徴は、40 歳までの乳がん、同一人物または母方もしくは父方の近親者における複数の乳がんおよび/または卵巣がん、家族の乳がん感受性遺伝子突然変異、リ-フラウメニ症候群またはコーデン症候群を示唆する乳がんと他の癌の集積である。

乳がんの個人的病歴がある人物で遺伝性乳がん/卵巣がん症候群を示唆する特徴は、低い発病年齢、アシュケナージ系ユダヤ人、男性乳がん、および乳がんおよび/または卵巣がんの家族歴である ([BR/OV-1](#))。乳がんおよび/または卵巣がんの家族歴しかない人物にもリスクはある。そのため、リスク評価とカウンセリングは遺伝性乳がんの遺伝子スクリーニングに不可欠な成分と考えられている。

このプロセスの第一段階は、遺伝性乳がん症候群を示唆するパターンについて家族歴を評価することである。家族歴は癌リスク評価の重要な成分である^{29,30}。家族歴に関する知識が不完全または不正確な人を詳しい評価から除外してしまわないよう、最初の評価は広範かつ柔軟に行う。この集団では乳がんの浸透率が高く、乳がんのリスクが高いことを自分で認識している人は不安を感じているため、この広範な基準を満たさない人でも、そのリスクを正確に判定し、スクリーニングと一般的予防に関する勧告を行うために、より一般的な癌リスクカウンセリングを考慮すべきである。

対象基準の 1 項目以上に該当する人には、さらに詳しい評価が必要である。理想

を言う、その患者を癌遺伝学のマネージメント技能を持つチームに紹介すべきである。女性の遺伝性乳がんリスクを評価する第一段階は、その人の心配とカウンセリングを受けに来た理由を評価し、その個人的なニーズと優先事項にカウンセリング過程で確実に対応していくことである。複数の研究により、乳がんの家族歴があり、癌リスクカウンセリングを求める女性は、リスクを過大に認識しすぎていることが実証されている³¹。このような状況では、適切な保健行動の選択が妨げられるおそれがある。また、患者の目標に加えて、遺伝子検査の利益、リスク、限界に関する患者の知識も評価する必要がある。カウンセリングチームの前向きで親身な働きか

けは、最終的にカウンセリング過程を満足してもらえるかどうか、また推奨した保健行動を守ってもらえるかどうかを決める重要な因子となる。

家族歴

遺伝カウンセリングを有効に行うための基礎となるのが詳しい家族歴である。家族歴の収集は発端者（指標症例）の健康状態から始め、母系および父系の第一度、第二度、および第三度近親者へと進めていく。罹患していない家族も遺伝リスクの大きさに関する情報を提供してくれるため、その生死に関わらず含めるようにする。集める情報は、初診医療機関による癌の診断、診断時の年齢、両側発病性（該当する場合）、および現在の年齢または死亡時の年齢である。可能なら必ず、医療記録、病理所見報告書、または死亡診断書を入手して家族の癌の診断を確認する。これは特に女性近親者の「腹部」の癌が報告された場合に重要である。この状況では子宮頸、子宮体、卵巣、および/または結腸の癌がしばしば混同されているためである。

家系図

乳がんおよび/または卵巣がんの素因となり得る他の病態にも注意する必要がある。

次に家族歴データを標準的な用語に従って家系図に記し、家族の関係と疾患情報を図示する。家系図の有用性を制限する要因には、家族の数が少ないこと、家族が早期に死亡していること（成人病を発症する可能性が分からなくなる）、以後の癌リスクを除外する予防的な器官摘出術（たとえば子宮筋腫のための卵巣も摘出する子宮摘出術）、および他の家族の健康状態に関する不完全な情報がある。

内科的および外科的病歴

発端者から詳しい内科的および外科的病歴が得られれば、カウンセラーは乳がんリス

クを判定するための家族歴を妨害または修飾し得る他の危険因子の寄与度を推定することができる。乳房生検の既往は、特に病理検査によって非定型的過形成または上皮内小葉癌（LCIS）が明らかになっている場合で、特に家族歴が陽性の状況では、乳がんリスクの増大と関連性がある^{32,33}。これらの診断については病理所見の確証を得ることが勧められる。発癌因子への曝露歴（放射線治療など）も患者の評価に含める。臨床医は病歴聴取の際、コーデン症候群の身体症状、特に皮膚の状態にも注意を払う必要がある。

生殖に関する変数は乳がんおよび卵巣がんリスクの重要な決定因子であり、これらの癌の病因にホルモンが有意に寄与していることが示唆される。この連関の可能性は、外因性エストロゲンおよびプロゲステンに長期間曝露された女性で乳がんのリスクが高く、経口避妊薬の使用を報告した女性では卵巣がんのリスクが小さいことによって裏付けられている³⁴⁻³⁸。

年齢

発端者の年齢も、複雑ではあるが、遺伝性乳がんのリスク判定にとって重要な成分となる。遺伝性乳がんの平均発病年齢は、散发性乳がんよりもはるかに低い¹⁵。そ

のため、罹患女性の年齢が高いほど、その女性が疾患関連突然変異の保因者である可能性は低くなる。ただし、特に BRCA2 遺伝子の突然変異を持つ家族が閉経後乳がんを発病することは、すでに実証済みである。したがって、年齢は遺伝性乳がんのリスクを判定する絶対的な目安にはならない。

対象基準を満たしていない女性

遺伝性乳がん症候群の基準のどれかを満たしていなくても、乳がんの家族歴がある女性はリスクがいくぶん高くなっていると考えられる。本ガイドラインでは、このような女性に NCCN 乳がんスクリーニング・診断ガイドラインの勧告を適用するよう勧

めている。

遺伝性乳がん/卵巣がん症候群

リスクカウンセリング

遺伝性乳がん/卵巣がん症候群の基準 ([HBOC-1](#)) を満たしている女性には、訓練を受けた医療専門家チームによる遺伝カウンセリングを受ける機会を提供する。乳がん/卵巣がんの遺伝カウンセリングの成否は、病気または病気のリスク増大と闘う個人およびその家族を助ける教育、リスク評価、およびリスク管理にかかっている。カウンセリング過程の特異的な目標は、1) 個人の疾患リスクに関係する遺伝的、生物学的、および環境的要因に関する正確な情報を提供すること、2) 遺伝子検査に関する意思決定に役立つよう乳がん/卵巣がんの遺伝的基礎を十分に理解してもらうこと、3) 予防とスクリーニングに適した選択肢と勧告を策定すること、および 4) リスク認識の変化に適応しやすく、推奨措置を遵守できるよう心理的支援を提供することである。

遺伝性乳がん/卵巣がんのカウンセリングでは、広範なアプローチによって他の関連危険因子と関連づけて遺伝リスクを捉え、カウンセリングを個別化していく。乳がん/卵巣がんリスクの判定では、家族が共有する環境的、生殖的、および遺伝的要因の相互作用を探索する。カウンセリングを受けている人の年齢や教育、そして疾患への個人的曝露、リスクのレベル、および社会的環境に適合させるには、情報の提示が非常に効果的である。

遺伝子検査

遺伝子検査に適した候補者は、その人物が突然変異保因者である可能性を事前に決定する本人および家族の特徴、ならびに遺伝子検査結果を受け入れられる本人の心理社会的認容度に基づいて選別する。BRCA1 または BRCA2 突然変異を保因する

可能性を推定するための、個人および家族の病歴特徴に基づいた統計モデルが開発されている^{8,39,40}。これらのモデルにはそれが由来する集団の特徴による制約があり、妥当性確認も行われていないが、いくつかの保険業者がすでに遺伝子検査のコストを補填する適格性の判定に用いている。したがって、これらのモデルはおそらくカウンセラーと発端者が遺伝子検査を決心する助けになると思われる。遺伝子検査の潜在的利益、限界、およびリスクも、意思決定過程の重要な考慮点となる。

次に、カウンセラーは真陽性、真陰性、不定、および未定という検査結果の違いと [\(表 1\)](#)、検査過程の技術的制限を検討する。突然変異保因者である確率と癌を発病する確率の違いをはっきりさせておく。遺伝子検査結果の性質が確率的なものであること、および他の家族に与え得る影響についても話し合わなければならない。

遺伝子検査を受けるかどうかの最終決定は、リスクのレベル、コストの考慮、および認識されているリスク-利益比など、複数の要因に基づいて下される。遺伝子検査を受けない理由としてよく持ち出されるのは保険から外されるという恐怖であるが⁴¹、癌の遺伝的素因に基づいて保険の適用を外されたり拒否されたりしたとい

う例は報告されていない。多くの女性は、乳がん発病リスクを最小限に抑えるためにできることはもうすべて実践していると感じており、自分が突然変異保因者であることが判明するという感情的損害に、特にその突然変異を受け継いでいる危険性のある子どもがいる場合には、恐怖を覚える女性もいる。検査を受けないことに決めた人には、カウンセリングチームは個人および家族の病歴に対する一次および二次予防の勧告を策定する。

突然変異状態が判明している場合：家族の一員にすでに有害な突然変異が確認されている場合は、遺伝子検査戦略が多いに促される。このような場合、遺伝子検査研究所は別の家族における突然変異の探索をBRCA1またはBRCA2の同じ位置に限定することができる。患者がアッシュケナージ系ユダヤ人である場合は、3つの創始者突然変異のすべてについて検査を実施する。この場合の陰性検査結果は「真陰性」であると考えられ、乳がんスクリーニング勧告は一般集団と同じものになる（NCCN 乳がんスクリーニング・診断ガイドラインを参照）。

別の家族にも同じ突然変異が見つかった場合は、より集中的な管理戦略が必要になる（以下の「[医学的管理](#)」とHBOC-Aを参照）。有害突然変異が判明している人の第一度近親者が遺伝子検査を受けないという選択をした場合、その人は突然変異保因のリスクが50%であるとみなし、より集中的な医学的管理を考慮すべきである。母系および父系の両方に遺伝性乳がん/卵巣がんのパターンと一致する家族歴が認められる人の場合、家族内に第二の有害突然変異が生じている可能性を考慮し、完全な配列決定を行うべきである。

突然変異状態が不明な場合：突然変異状態が不明な家族の大多数では、検査陽性となる可能性が非常に高いと思われる罹患家族、特に早期発病疾患、両側性疾患、または多発性原発癌が見られる家族を最初に検査するよう考慮するのが最良であ

る。患者がアッシュケナージ系ユダヤ人である場合は、まず3つの一般的な突然変異の検査を実施する。これらの検査結果が陰性であれば、BRCA1とBRCA2の完全な配列決定を考慮する。アッシュケナージ系ユダヤ人以外の患者には全配列の検査が勧められる。その人物に突然変異が見つかった場合は、より集中的な管理戦略が必要である（HBOC-A）。罹患した人の検査が不能な場合、または検査を受けたくないと言われた場合は、その個人および家族の病歴に基づいて研究と個別化した管理勧告を策定する（HBOC-2）。

罹患した家族に検査を行えない場合は、罹患していない家族の検査を考慮する。ただし、この場合の陰性検査結果は不定とみなされ（[表1](#)を参照）、家族に有害突然変異が判明している場合ほどの情報は得られない。

もう1つのカウンセリングジレンマは、意義が不明な変異型や突然変異が見つかった場合に生じる。このような突然変異は、実際には乳がんリスクの増大とは無関係の良性の多型現象である可能性がある。この状況では、その特異的突然変異に関する

付加的情報が得られなければその意義も明らかにならないため、カウンセリングが必要になる。

医学的管理

遺伝性乳がん/卵巣がん症候群の医学的管理に関する勧告は、この疾患の早期発病性、卵巣がんのリスク増大、およびBRCA保因者における男性乳がんのリスクを認識したものとなっている（HBOC-A）。遺伝性乳がんおよび卵巣がんの表現型発現はまだ特定が始まったばかりである。BRCA1の保因者では対照集団に比べて髄質組織所見が多く見られることが判明しているが、BRCA2関連疾患の組織パターンはより不均質なようである^{42,43}。BRCA1突然変異を保因する乳がん患者では腫瘍の悪性度が高い傾向も見られ、有糸分裂率と増殖分画が高く、エストロゲン受容

体スコアが低い⁴⁴⁻⁴⁶。

生存率のデータはごく予備的なものであるが、欧州の2つの試験は、BRCA1を保因する乳がん患者の生存率が対照と同様か劣ることを示唆している。これらの試験は、BRCA1保因者では対側乳がんのリスクが有意に高いことも示している^{47,48}。

BRCA1関連卵巣がんに関するある研究では、過剰な漿液性組織所見が認められた⁴⁶。生存率は遺伝性卵巣がんの女性の方が優れていると複数の試験が報告しているが、これらの試験は予備的なもので、さらなる追跡が必要である^{49,50}。

スクリーニング勧告

遺伝性乳がん/卵巣がんのリスクが高い女性のスクリーニングに関する現在の勧告は現存する最良のエビデンスに基づいており⁵¹、BRCA1およびBRCA2関連疾患の特異的な特徴に関するデータがさらに得られるようになれば、おそらく変更されることになる。すべての患者に家族の潜在的リスクについて助言するべきであり、遺伝カウンセリングの存在を教える必要がある。さらに、BRCA突然変異に関連した

癌の症状と徴候について患者を教育する必要もある。遺伝性乳がん/卵巣がんは発病年齢が低いことを反映して、通常の勧告よりもかなり早期にスクリーニングを開始することが強調されている。毎月定期的に自己乳房検診を実施するよう訓練を18歳から開始し、25歳までには半年毎の乳房視触診を開始するべきである。また、25歳から、または家族における最も早い発病年齢に基づいて個別化したタイムテーブルにより、毎年マンモグラムおよび乳房MRIスクリーニングを実施する⁵²⁻⁵⁵。

卵巣がんリスク低減手術の実施を選択しなかった患者では、卵巣がんを早期に発見できるよう、35歳から、または最も早く家族が最初に卵巣がんを診断された年齢の5~10年前から、経膈超音波検査とCA-125測定を6カ月ごとに同時に実施する（[HBOC-A](#)）。この集団には治験画像診断法とスクリーニング試験を考慮しても

よい。委員会は、乳がんと卵巣がんの化学的予防試験の考慮も勧めている。

リスク低減乳房切除術/卵巣摘出術

最近のある試験は、乳がんの家族歴のある女性が予防的乳房切除術を受けた場合、乳がん発生率が90%近く低下すると報告した。同様のリスク低減がBRCA1およびBRCA2突然変異を持つ女性でも報告された^{56,57}。これは、一部の女性、特にすでに一方の乳房に癌が診断されている女性や異常な臨床またはマンモグラフィ所見により複数回の乳房生検を受けている女性が考慮する選択肢である。

卵巣がんの家族歴がある女性では、特にスクリーニングに対する標準的アプローチが欠如していることを考えると、リスク低減卵管卵巣摘出術を考慮してもよいと言える。この処置の実施に理想的な年齢は35~40歳または出産可能期間終了時であり、生殖に関する希望、癌リスクの程度、乳がんと卵巣がんに関する防御程度、更年期症状の管理、および考えられる短期ホルモン補充療法（HRT）とそれに関連する医学的問題について話し合ってから実施を考慮する。最近の2つの試験は、リスク低減卵管卵巣摘出術の役割を裏付けている。予防的手術を受けた女性とサーベイランスを選択した女性の卵巣がんの危険率は、それぞれ0.15および0.04であった^{58,59}。

これらの女性には、リスク低減卵巣摘出術から15年近く後に報告されている腹膜癌発症の可能性について^{60,62}、および手術によって誘発された閉経の内科的管理についてカウンセリングを行う必要がある。BRCA1が判明している保因者にリスク低減卵巣摘出術を実施すると、以後の乳がんリスクが50%近く低下することが示されている⁶²。

男性BRCA保因者

BRCA突然変異検査が陽性の男性は、半年毎の乳房視触診を受け、自己乳房検診

の訓練を行って定期的に毎月実施する必要がある。ベースライン検査で女性化乳房または乳房実質/乳腺の陰影が見つかった男性では、ベースラインのマンモグラフィと以後毎年のマンモグラフィによるスクリーニングを考慮するべきである。前立腺癌の集団スクリーニングガイドラインの適用も勧められる。遺伝性乳がん/卵巣がんの家族に対するリスク低減戦略を検討する際は、それについて分かっている有効性、付随するリスク、および心理的影響の可能性と関連づける必要がある。

リ-フラウメニ症候群

リ-フラウメニ症候群などの他の遺伝性乳がん症候群が見られる家族へのアプローチは、多くの点で遺伝性乳がん/卵巣がんの場合と同様のものとなる。ただし、評価と管理についてはいくつかの症候群特異的な相違点がある。リ-フラウメニ症候群の場合は、広範な家系図に反映させるべき小児および成人の関連癌が複数存在する ([LIFR-1](#))。リ-フラウメニ症候群に関連した癌には、閉経前の乳がん、骨および軟部組織肉腫、急性白血病、脳腫瘍、副腎皮質癌、他の腺癌の異常に早期の発病、または他の小児癌が含まれるが、これらに限らない⁶³。時として非常に珍しいこれらの癌を確認することは特に重要である。

家族性突然変異が判明している場合、臨床医は特異的な家族性突然変異に関する

TP53 検査を考慮するべきである。家族性突然変異が不明な場合は、突然変異が存在する可能性が最も高い罹患家族の検査を考慮する。リ-フラウメニ症候群管理 ([LIFR-A](#)) または検査結果に応じて個別化した勧告に従う ([LIFR-2](#))。この対象となるのは、診断年齢が最も若い人、または両側性疾患や複数の原発癌がある人である。TP53 突然変異の検査が陽性となった人は予想よりも大きなショックを受ける場合があるため、支援的介入の準備を整えておく必要がある⁶⁴。

リ-フラウメニ症候群の管理では、これに関連する多くの癌のスクリーニングの限界に対応しなければならない ([LIFR-A](#))。乳がんのリスクがある患者には自己乳房

検診の訓練と教育を 18 歳から開始し、毎月定期的に自己乳房検診を実施してもらう。リ-フラウメニ症候群の家族では乳がんが非常に低年齢で発病するため、これらの家族に対する乳がんサーベイランスは、20~25 歳から、または家族で最も早く乳がんが判明した年齢の 5~10 年前のどちらか早い年から開始する必要がある。毎年のマンモグラムと乳房 MRI スクリーニングは、20~25 歳から、または家族の最も早い発病年齢に基づいて個別化した時期から開始する⁶⁵。ケースバイケースでリスク低減乳房切除術という選択肢について相談する。この相談には、その処置によって得られる防御の程度、癌リスクの程度、および患者の再建選択肢に関するカウンセリングを含める。新奇画像診断法やより頻繁なスクリーニングなど、乳房画像診断法の治験に参加するという選択肢についても相談する。

TP53 の生殖細胞系突然変異に関連した他の癌の多くは早期発見が困難である。そのため、1 つの癌は克服しても第二の悪性疾患が発生する疑いが強い家族には、20~25 歳からの毎年の総合的身体検査などの付加的勧告が一般に適用される ([LIFR-A](#))。臨床医は、リ-フラウメニ症候群に関連した他の癌のスクリーニングの限界に対応しなければならない。癌の症状や徴候に関する教育が重要である。患者には近親者のリスクに関して助言を行い、近親者の遺伝子検査について相談する必要がある。珍しい癌や第二の悪性疾患の疑いが強い癌生存者には、毎年の身体検査が勧められる。罹患家族の小児癌のリスクについて小児科医に通知する必要もある。

コーデン症候群

コーデン症候群が疑われる個人の評価には、この症候群に関連した良性病態の病歴と、皮膚と口腔粘膜、乳房、および甲状腺を含む標的化身体検査の両方を組み込む ([COWD-1](#))。この基準には特徴的基準と主要および副次的基準が含まれ、これらの組み合わせにより診断が確定する。コーデン症候群には PTEN 遺伝子 (テンシンと相同のタンパク質チロシンホスファターゼ) が関連し、該当する家族のルーチン検査に最近利用できるようになった ([COWD-2](#))。有害突然変異が判明している

遺伝的要因/家族歴がある場合のリスク評価が高い癌：
乳がんおよび卵巣がん

家族では、別の家族の遺伝子検査の代わりにこの症候群に特徴的な表現型を同定することができる^{66,67}。家族性 PTEN 突然変異が判明して検査陽性の患者には、コーデン症候群管理を実践する。家族に PTEN 突然変異が判明している患者の家族性 PTEN 突然変異検査が陰性であった場合は、ルーチンの乳房スクリーニングが勧められる。家族の PTEN 突然変異が不明で、PTEN 突然変異検査が陰性となった患者には、個別化した勧告を提示する ([COWD-2](#))。

ある患者の罹患家族の検査で PTEN 突然変異が見つかった場合、その患者にはコーデン症候群管理を実践するべきである。罹患家族が PTEN 突然変異検査を受けなかった場合、検査を受けたが突然変異が見つからなかった場合、あるいは家族性 PTEN 突然変異が不明の家族で意義不明の変異型が見つかった場合は、個人および家族の病歴に基づいて個別化したアプローチが勧められる。

現在の医学的管理の勧告は、乳がんの一次および二次予防選択肢と、皮膚の変化を発見し、甲状腺の異常を監視するための 18 歳から始める毎年の身体検査に焦点を絞っている ([COWD-A](#))。男女ともに毎年の検査には尿検査と腎臓超音波検査（腎臓の既往がある場合）を含める。毎年の尿細胞診も考慮する必要がある。18 歳でベースラインの甲状腺超音波検査を実施し、以後は毎年の実施を考慮する。毎年の皮膚検査も考慮する。癌の症状や徴候に関する教育が重要であり、また近親者のリスクに関する助言も行って遺伝子検査を勧める。ケースバイケースで予防的乳房切除術の選択肢について相談する。この相談には、その処置によって得られる防御の程度、癌リスクの程度、および患者の再建選択肢に関するカウンセリングを含める。

男女ともに、25 歳から、または家族で最も早く乳がんが判明した年齢の 5~10 年前から乳房視触診を開始する。また、女性は 18 歳から自己乳房検診の訓練を受け、定期的に毎月実施する。女性には、30~35 歳から、または家族で最も早く乳がんが判明した年齢の 5~10 年前から（ただし 25 歳以降）始める毎年のマンモグラムと乳房 MRI スクリーニングも必要である。さらに、閉経前の女性は 35~40 歳から、または家族に最も早く子宮内膜癌が発病した年齢の 5 年前から非直視下子宮

内膜吸引生検を毎年受けるべきである。閉経後の女性には毎年の子宮内膜超音波検査を実施する。

NCCN 遺伝的/家族性ハイリスクスクリーニングガイドライン委員会に関する情報開示

NCCN ガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援、顧問委員会委員、あるいは議長事務局への参加といった形で受けた財政的支援について開示を行った。委員会委員は、以下から支援を受けたことを明らかにした：Abbott Laboratories 社、カリフォルニア乳がん研究プログラム、国防総省、Komen 基金、Myriad Genetics 社、NCI/NIH、V 基金。

業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、いずれの委員についても、委員会審議への参加を許可できない理由となるほどの利害関係の衝突は存在しないと判断した。

表1：癌病因遺伝子の有無を判定するための
遺伝子検査結果

結果	内容
真陽性	既知の癌病因遺伝子の変化の保因者である
真陰性	家族の一員が陽性であることが確認されている既知の癌病因遺伝子の保因者ではない
不定	既知の癌病因遺伝子の保因者ではなく、他の家族の保因状態も陰性であるか不明である
未定	現在のところ意義が不明な遺伝子の変化の保因者である

参考文献

1. Lynch HT, Watson P, Conway TA et al. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:63-71.
2. Narod S, Feunteun J, Lynch H et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991;338:82-83.
3. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
4. Pharoah PD, Day NE, Duffy S et al. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800-809.
5. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ et al. Family history, age, and risk of breast cancer. *JAMA* 1993;270:338-343.
6. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population data-base. *JAMA* 1993;270:1563-1568.
7. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409-1415.
8. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. *JAMA* 1997;278:1242-1250.
9. Hall J, Lee M, Newman B et al. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-1689.
10. Easton DF, Bishop DT, Ford D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:678-701.
11. Gayther SA, Mangion J, Russell P et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genet* 1997;15:103-105.
12. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-2090.
13. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004;10(9):2918-21.
14. Holt JT, Thompson ME, Szabo C et al. Growth retardation and tumour inhibition by BRCA1. *Nature Genet* 1996;12:298-302.
15. Blackwood A, Weber B. BRCA1 and BRCA2: From molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1969-1977.
16. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002;108(2):171-82.
17. Brody L, Biesecker B. Breast cancer susceptibility genes, BRCA1 and BRCA2. *Medicine* 1998;77:208-226.
18. Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. *Ann Rev Med* 1998;49:425-436.
19. Peelan T, van Viet M, Petrij-Bosch A et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian families. *Am J Hum Genet* 1997;60:1041-1049.
20. Arason A, Jonasdottir A, Barkardottir R et al. A population study of mutations and LOH at breast cancer gene loci in tumours from sister pairs: Two recurrent mutations seem to account for all BRCA1/BRCA2 linked breast cancer in Iceland. *J Med Genet* 1998;35:446-449.
21. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22(4):735-42.

- BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 1999;17:1040-1046.
22. Garber J, Goldstein A, Kantor A et al. Follow-up study of twentyfour families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991;51:6094-6097.
23. Wong S, Lozano G, Gaff C et al. Novel p53 germline mutation in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Internal Medicine Journal* 2003;33:1-000.
24. Varley JM, Evans DGR, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome—a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997;76:1-14.
25. Tsou HC, Teng DHF, Ping XL. The role of MMAC1 mutations in early-onset breast cancer: Causative in association with Cowden syndrome and excluded in BRCA1-negative cases. *Am J Hum Genet* 1997;61:1036-1043.
26. Reifemberger J, Rauch L, Beckmann MW et al. Cowden's disease: clinical and molecular genetic findings in a patient with a novel PTEN germline mutation. *Br J Dermatol* 2003;148(5):1040-6.
27. Fernandez M, Eng C. The expanding role of PTEN in neoplasia: A molecule for all seasons? *Clinical Cancer Research* 2002; 8:1695-1698.
28. Olopade O, Weber B. Breast cancer genetics: Toward molecular characterization of individuals at increased risk for breast cancer: Part I. Principles and Practice of Oncology Updates 1998;10:1-12.
29. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA* 2004;292(12):1480-9.
30. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med* 2004;27(3):239-45.
31. Bluman LG, Rimer BK, Berry DA et al. Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for
32. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia: Long-term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;78:1024-1034.
33. Osborne MP, Hoda SA. Current management of lobular carcinoma in situ of the breast. *Oncology* 1994;8(2):45-54.
34. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
35. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol.* 2002;100(6):1148-58.
36. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-1886.
37. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:814-823.
38. Daly M, Ostram GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:255-264.
39. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-158.
40. Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*

2002;20(11):2701-12.

41. Geller G, Bernhardt BA, Doksum T et al. Decision-making about breast cancer susceptibility testing: How similar are the attitudes of physicians, nurse practitioners, and at-risk women? *J Clin Oncol* 1998;16:2868-2876.
42. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C. Mutations at BRCA1: The medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res* 1998;58:1588-1592.
43. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10(7):2473-81.
44. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-1510.
45. Marcus JN, Page DL, Watson P et al. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes. *Cancer* 1997;80:543-556.
46. Robson M, Gilewski T, Haas B et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 1998;16:1642-1649.
47. Johannsson OT, Ranstam J, Borg A et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: A population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998;16:397-404.
48. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germ-line mutations of BRCA1. *Lancet* 1998;351:316-321.
49. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996;335:1413-1416.

50. Aida H, Takakuwa K, Nagata H et al. Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res* 1998;4:235-240.

51. Burke W, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: Part II. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997;277:997-1003.
52. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351(5):427-37.
53. Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004;292(11):1317-25.
54. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(14):1095-102.
55. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365(9473):1769-78.
56. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055-62.
57. Robson M, Svahn T, McCormick B et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 2005;103(1):44-51.
58. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in

carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346(21):1616-22.

59. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002;346(21):1609-15.

60. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. Cancer 1993;71(9):2751-5.

61. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. J Clin Oncol 2003;21(22):4222-7.

62. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast Cancer Risk After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91:1475-1479.

63. Hisada M, Garber JE, Fung CY et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. J Natl Cancer Inst 1998 Apr 15;90(8):606-11.

64. Dorval M, Patenaude AF, Schneider KA et al. Anticipated versus actual emotional reactions to disclosure of results of genetic tests for cancer susceptibility: findings from p53 and BRCA1 testing programs. J Clin Oncol 2000 May;18(10):2135-42.

65. Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004;292(11):1317-25.

66. Eng C. Genetics of Cowden syndrome: Through the looking glass of oncology. Int J Oncol 1998;12:701-710.

67. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. Journal of Medical Genetics 2000; 37(11):828-830.