症 例

卵巣癌術後化学療法が完全奏効した HBOC 乳癌の 1 例

星総合病院外科¹⁾, いがらし内科外科クリニック²⁾

長 塚 美 樹¹⁾ 岡 野 舞 子¹⁾ 松 嵩 正 實¹⁾

片 方 直 人¹⁾ 二 瓶 光 博²⁾ 野 水 整¹⁾

*BRCA1*卵巣癌術後化学療法が異時性両側乳癌第二癌に奏効した症例を経験したので報告する。2002年4月、他院にて左トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) に対し Bp + Ax を施行された。濃厚な家族歴のため遺伝学的検査を実施し *BRCA1* の生殖細胞系列変異が確認された。2017年に婦人科検診にて、卵巣嚢腫、子宮筋腫を指摘され、経過観察の指示であったが当院を受診精査し、子宮肉腫、卵巣癌の診断であった。同時期前医で年1回の乳腺術後検査を行い、対側右乳房腫瘤を指摘、当院針生検にて TNBC の診断となった。同年11月に子宮全摘、両側卵管卵巣切除術を施行した。病理は、子宮筋腫、卵巣癌 (Stage Ib 期) であり、術後化学療法では weekly paclitaxel + carboplatin 6 コースを施行後、翌年3月に右 Bt + SNB, 左 Bt を施行した。病理は、右に残存悪性細胞なし、対側左残存乳腺内にも悪性所見を認めなかった。

索引用語：遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC), *BRCA* 遺伝子, プラチナ感受性

緒 言

今回われわれは、*BRCA1*卵巣癌術後補助化学療法が、術前化学療法として異時性両側乳癌第二癌に完全奏効した症例を経験したので報告する。

家系および症例

家系 (Fig. 1) : 発端者 (Ⅲ-5), 父方おば (Ⅱ-2), 父方曾祖父 (Ⅰ-1) の3名に乳癌を認めた。発端者は若年発症 (のちに卵巣癌, 対側乳癌罹患), 父方曾祖父は男性乳癌を発症しており、発端者が第一癌である片側乳癌を発症した時に既に HBOC を疑わせる濃厚な家族歴があった。

症例 : 47歳, 女性。

当院初診時の主訴 : 右乳腺腫瘍精査およびリスク低減卵管卵巣切除術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy : RRSO) を希望。

2002年に他院にて左 Bp + Ax を施行 (病理は IDC : Invasive ductal carcinoma, solid-type, n(-), ER (-), PgR (-), HER2 (-), triple negative breast cancer (以下 TNBC)) であった。

その後、患者本人が濃厚な家族歴を自覚し、遺伝学的検査を希望し当院を受診。検査の結果、*BRCA1* の生殖細胞系列病的変異 (L63X: コドン63番のロイシン : L がストップコドンになる変異) を認めた (Fig. 1)。

乳癌術後、前医にて weekly taxan, 5' DFUR を施行し、フォローアップされていたが、2017年に定期診察にて対側の右乳房に触診にて腫瘤を認め、マンモグラフィでも腫瘤を認めた。

また同年、職域婦人科検診にて、左卵巣嚢腫および子宮筋腫を指摘され経過観察の指示であったが、RRSO を検討していたこともあり、乳腺の更なる精査と RRSO を希望し当院を受診した。

来院後、乳腺と婦人科精査を同時に進めた。婦人科精査で、既に左卵巣癌を発症していることが疑われ (Fig. 2) 婦人科治療を優先することとした。当科では乳腺腫瘤に対し針生検を行い、乳癌 (IDC, scirrhous-type, ER (-), PgR (-), HER2 (-), TNBC) と診断した (Fig. 3)。

2017年8月に腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術、大網部分切除術施行。病理は両側高異型度漿液性腺癌 Ib 期 (grade2 および grade3) であり、*BRCA* 変異卵巣癌として矛盾しない病理組織像であった。一方、両側卵管にも異型を認めない上皮に p53 陽性細胞

2020年1月23日受付 2020年3月21日採用

〈所属施設住所〉

〒963-8501 郡山市向河原町159-1

Fig. 1 家系図

Fig. 2 卵巣癌MRI像 ((a) 冠状断, (b) 矢状断): 骨盤腔内に卵巣由来と思われる嚢胞性病変あり, その一部には造影効果を認める充実性部分あり, 悪性腫瘍が疑われた.

が一部集簇性に認められ (Fig. 4), p53 signature と考えられた. 術後は, TC療法 (weekly paclitaxel 60mg/m³ + carboplatin, AUC; area under the blood concentration-time curve: 2) を6クール施行 (2018年2月まで) 後, 再度外科へ紹介.

2018年3月に右乳房切除術+腋窩センチネルリンパ節生検, 左はリスク低減手術の意味合いで残存乳房全切除術を施行したが, 右乳腺にviableな腫瘍細胞は認められず, pathological CR (以下pCR) であった.

これは卵巣癌術後補助化学療法で行ったTC療法が奏効したものと判断した. また, 左乳腺内にも悪性所見は認められなかった.

卵巣癌術後2年2カ月, 乳癌術後1年7カ月現在, 無再発健存で外来定期観察中である.

考 察

BRCA遺伝子は, DNAの二本鎖切断の相同組み換え修復などに関連する遺伝子である. 今回の発端者の遺伝学的検査の実施は, 第一乳癌治療時に, 「家族性

Fig. 3 乳癌CNB病理所見

(a) H.E. 染色, ×10, (b) H.E. 染色, ×40: 増生した線維性間質を背景に索状を呈し浸潤性に増殖する腫瘍細胞を認めた.

(c) Ki-67染色, ×40: 陽性細胞を約50%に認めた.

a	b
c

Fig. 4 卵巣癌切除病理所見

(a) (b) 左卵巣腫瘍 (H.E. 染色, ×10): 大小の嚢胞が形成され, その表層内から卵巣実質間質内にかけて広範に浸潤する, クロマチンの増加した類円形核を有する異型細胞を認め, 高異型度漿液腺癌と診断された.

(c) 左卵管上皮 (p53染色, ×40): 陽性細胞をfocalに認めた.

a	b
c	

乳癌の定義¹⁾を完全には満たさないが、発端者と第2度近親者である父方叔母、父方曾祖父が乳癌であり、さらに発端者が①のちに②を満たすという濃厚な家族歴を有していたことがきっかけであった。

*BRCA1*に生殖細胞系列病的変異を有する場合、70歳までに乳癌、卵巣癌に罹患する累積罹患率は、それぞれ約57%、40%にもものばるという報告がある²⁾³⁾。乳癌の罹患率は卵巣癌に比して高いものの、腫瘍自覚や検診発見など、早期発見の機会がある程度期待できる。一方、卵巣癌の場合初期は無症状のことも多く、症状出現時にはStage 3-4の進行癌になっている場合も少なくない^{4)~6)}。また、子宮癌検診で同時に卵巣のチェックも行われるものの、家族歴などの問診からHBOCを把握しない限り、卵巣癌を疑うのが難しいと思われる。更には、HBOC家族歴から*BRCA*変異が判明したのち、卵巣癌のサーベイランスとして、経膈エコーやCA125の採血が一般的に行われている場合もあるが、卵巣癌の早期発見や死亡率低下につながらないとされている^{7)~9)}。

実際、本症例においても、検診エコーでは卵巣嚢腫、その後MRIにて卵巣癌疑いと診断されたのち施行した採血でも腫瘍マーカーのCA125、CA19-9はいずれも正常値であった。

ゆえに、卵巣癌による死亡率を確実に減少させる選択肢としてRRSOが推奨されるのが現状であり、35~40歳で最後の出産が終了次第施行することが推奨される、とされている¹⁰⁾。

この症例はHBOCであることは既に判明していたものの、婦人科に関しては職域検診を受けていた。良性病変との診断ではあったものの、患者自身がHBOCの知識を持っていたことにより、婦人科受診へと繋がり卵巣癌をStage Ib期という早期で手術しえた。

当院では、HBOC診療において、リスク低減乳房切除術 (risk-reducing mastectomy; 以下RRM) 並びにRRSOの必要性を早くから認識し、2013年11月にRRM、RRSOに関する院内倫理指針が承認された。それに基づき2018年7月現在までRRSOは全11件が施行されており、他施設の報告も散見されるようになってきた^{11)~14)}。

当院で行ったRRSOは、外科的ホルモン療法目的や卵巣・子宮の良性病変があり全て保険診療内での手術となったが、RRSOとは病的所見のない付属器を摘出する手技であり、原則全額自費である。本症例は費用面の問題はなく、検診にて卵巣嚢腫を指摘されたのち

に当院を受診した契機はRRSOを希望してのことだった。しかし、結果的に卵巣癌発症後の受診となった理由は、挙児希望がありRRSOに踏み切れないうちに今回の受診となったのであった。

また、2018年7月「がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌」を適応症とする薬剤「リムバーザ® (一般名: オラパリブ)」が発売された。リムバーザは、*BRCA*遺伝子変異によってDNA損傷応答経路に異常をきたした癌細胞に特異的に作用し、癌細胞死を誘導する世界初の経口PARP (poly ADP-ribose polymerase) 阻害剤であり、本邦初の遺伝性乳癌の治療薬である。

PARPとは、主にDNAの一本鎖切断 (single strand break: SSB) に関与する酵素である。SSBの修復は塩基除去修復 (base excision repair: BER) によって、また二本鎖切断 (double strand break: DSB) の修復は相同組み換え (homologous recombination: HR) によって行われる。*BRCA*遺伝子はHRに関与しており、*BRCA*遺伝子が機能せずDSB修復に支障をきたしている細胞においてPARPを阻害すると、DNA修復の2つの機構が同時に障害され、細胞がアポトーシスに誘導される (合成致死: synthetic lethality)¹⁵⁾。

卵巣癌全般の術後初回化学療法としてプラチナ製剤を含むTC療法 (paclitaxel 175mg/m²または180mg/m² + carboplatin AUC 5 また 6, 3週ごと投与*6サイクル) がグレードAで推奨されており¹⁶⁾、当症例はweekly paclitaxel 60mg/m² + carboplatin AUC2*6サイクルで施行されている。

更には臨床的にプラチナ感受性を示す卵巣癌症例が、相同組み換え修復障害の状態 (HRD status: Homologous Recombination Deficiency status) をよく反映していることから、プラチナ感受性の有無がPARP阻害薬の感受性を予測するサロゲートマーカーとして用いられる¹⁷⁾。

しかし、乳癌に関しては、2019年10月現在、プラチナ製剤はHER2陽性乳癌に対するトラスツマブ、タキサンとの併用でのみ保険適応となっており、トリプルネガティブ乳癌の化学療法としては用いることはできない。今回は、卵巣癌術後のプラチナ製剤使用が乳癌術前化学療法となり、病理学的完全奏効で、*BRCA*卵巣癌のみならず*BRCA*乳癌もプラチナ製剤に高い感受性を持つことが病理学的に証明された。

また、トリプルネガティブ乳癌はpCRと予後に相関があることを踏まえると、トリプルネガティブ乳癌

の多い *BRCA1* 変異乳癌の術前化学療法にプラチナ製剤使用が検討されることが望まれる。

結 語

本症例は、男性乳癌を含めた濃厚な乳癌家族歴、*BRCA1* 変異、若年性乳癌など、典型的な特徴を有する HBOC 症例であり、遺伝学的検査で変異が確定し、フォローアップ中に卵巣癌、対側乳癌に相次いで罹患し加療を要した。2019年10月現在、対側リスク低減乳房切除術（contralateral RRM；以下 CRRM）、RRSO は全額自費診療である。この症例に限らず、経済的理由でリスク低減手術を受けることを躊躇い、発症後の進行癌状態での加療になることは、むしろ精神的・肉体的・経済的全てにおいてマイナス面が多いことは明白である。

一日でも早いリスク低減手術の保険適応が、長い目で見ると医療費削減（進行癌加療の費用だけでなく、乳癌・婦人科検診が不要になることも含み）に繋がり、更には HBOC 患者の全生存率をも延長させる一因となりうるであろう。

一方、リスク低減手術の課題としては、①受けられる施設に限られる、②経済的負担、③精神的・肉体的喪失感、④RRM に関しては、その後再建を希望した場合に伴う更なる肉体的負担、④RRSO に関しては、妊孕性の喪失、更年期障害の諸症状（hot flush や関節痛、骨粗鬆症など）があり、十分なカウンセリングののち、自施設のみでは施行困難である場合には、他施設との連携も必要となってくる。

また、本症例のように濃厚な家族歴を有する場合、本人のみならず、変異保持可能者に対し、血縁者診断やサーベイランスの重要性など教育と啓発を行い awareness を促すことがリスク低減手術と同様に重要と思われ、本人を通して受診勧告をしている。

利益相反：なし

文 献

- 1) Nomizu T, Tsuchiya A, Kanno M, et al : Clinico-pathological Features of Hereditary Breast Cancer. *Breast Cancer* 1997 ; 4 : 239–242
- 2) Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al : Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutation detected in case Series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1117–1130
- 3) Chen S, Parmigiani G : Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1329–1333
- 4) Pharoah PDP, Easton DF, Stockton DL, et al : Survival in familial *BRCA1*-associated and *BRCA2*-associated epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 868–871
- 5) Sekine M, Nagata H, Tsuji S, et al : Japanese Familial Ovarian Cancer Study Group : Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22–p25. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 1421–1429
- 6) 関根正幸, 榎本隆之 : わが国の *BRCA* 変異を伴う卵巣癌の現況. *産と婦* 2015 ; 6 : 605–610
- 7) Hermesen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al : No efficacy of annual gynaecological screening in *BRCA1/2* mutation carriers ; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1335–1342
- 8) Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, et al : Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 2007 ; 114 : 1500–1509
- 9) Buys SS, Partridge E, Black A, et al : Effect of screening on ovarian cancer mortality : the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 2295–2303
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Japanese, Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian V.1. 2018, (Accessed Aug. 28, 2018, at https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/japanese/genetic_familial.pdf)
- 11) 野村秀高, 竹島信宏 : 当科における HBOC 診療の実際. *癌と化療* 2017 ; 44 : 116–120
- 12) 新井正美, 岩瀬拓士, 高澤 豊他 : わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の診療上の課題と最近の動向—遺伝子検査と予防手術を中心に—. *癌と化療* 2014 ; 41 : 1333–1339
- 13) 新井正美, 岩瀬春子, 岩瀬拓士他 : *BRCA1/2* 遺伝子変異保有者におけるリスク低減両側卵巣卵管切除術の実施 (第 1 報). *家族性腫瘍* 2013 ; 13 :

52-58

- 14) 平沢 晃, 増田健太, 青木大輔: *BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術とサーベイランス. 産と婦 2015; 6: 639-643
- 15) 三木義男: *BRCA* 遺伝子と個別化治療. がん分子標的治療 2012; 10: 13-18

- 16) 日本婦人科腫瘍学会/編: 卵巣がん治療ガイドライン2015年版. 金原出版, 東京, 2015, p78-81
- 17) 関根正幸, 榎本隆之: 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の診断と治療の今後. 医のあゆみ 2018; 266: 121-123

A CASE OF HBOC-BREAST CANCER SUCCESSFULLY TREATED WITH CHEMOTHERAPY AFTER OVARIAN CANCER SURGERY

Miki NAGATSUKA¹⁾, Maiko OKANO¹⁾, Masami MATSUZAKI¹⁾,
Naoto KATAGATA¹⁾, Mitsuhiro NIHEI²⁾ and Tadashi NOMIZU¹⁾

Department of Surgery, Hoshi General Hospital¹⁾
Igarashi Internal Medicine and Surgery Clinic²⁾

We report a case of *breast cancer-associated gene 1 (BRCA1)*-related metachronous bilateral breast cancer, in which the second breast cancer was almost simultaneously treated with bilateral salpingo-oophorectomy with chemotherapy for ovarian cancer.

The patient had undergone surgery (Bp + Ax) for left breast cancer (TNBC) in 2002. Considering her family history, she underwent a genetic testing and was found to be a carrier of *BRCA1* mutation. In 2017 she was found to have right breast cancer (TNBC). In addition, ovarian cancer was discovered almost at the same time. Treatment of ovarian cancer preceded that of breast cancer. We performed hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy followed by 6 courses of weekly paclitaxel/carboplatin chemotherapy.

The breast cancer mass was reduced by the chemotherapy, and a complete pathological response was confirmed by total mastectomy. This is an interesting and suggestive case in which postoperative chemotherapy for *BRCA1*-related ovarian cancer also worked very successfully for *BRCA1*-related breast cancer.

Key words : hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), *BRCA* gene, platinum sensitivity