



当院におけるリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を行った症例の検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2024-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): HBOC, BRCA, RRSO, STIC, STIL 作成者: 平井, みつ子, 平山, 貴土, 柳原, 康穂, 石井, 純麗, 平沼, 賢悟, 藤原, 里紗, 吉田, 恵美子, 藤野, 一成, 金田, 容秀, 田中, 利隆, 寺尾, 泰久, 板倉, 敦夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000300

当院におけるリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)を行った症例の検討

A case study of risk-reduced salpingo-oophorectomy at single-center (Juntendo hospital)

順天堂大学産婦人科

平井みつ子 平山貴士 柳原康穂 石井純麗 平沼賢悟 藤原里紗 吉田恵美子
藤野一成 金田容秀 田中利隆 寺尾泰久 板倉敦夫

Obstetrics and gynecology, Juntendo University

Mitsuko HIRAI, Takashi HIRAYAMA, Yasuho YANAGIHARA, Sumire ISHII, Kengo HIRANUMA,
Risa FUJIHARA, Emiko YOSHIDA, Kazunari FUJINO, Hiroshi KANEDA, Toshitaka TANAKA,
Yasuhisa TERAOKA and Atsuo ITAKURA

キーワード : HBOC, BRCA, RRSO, STIC, STIL

〈概要〉

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の患者に RRSO を施行した約 3% に Serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC)を、約 4% に Serous tubal intraepithelial lesion(STIL)を認めることが知られている。しかし、本邦においては RRSO 後の病理結果に関する報告は少ない。2015 年 8 月から 2022 年 5 月までに *BRCA1/2* の病的バリエントを有し RRSO を施行した 35 例を対象として、臨床的背景と病理学的所見を後方視的に検討した。*BRCA1* の病的バリエントは 22 例、*BRCA2* は 13 例であった。RRSO 施行時年齢の中央値は 50.5 歳であった。そのうち 3 例(8.6%)で STIC を、4 例(11.4%)で STIL を認めた。STIC 症例は全て *BRCA1* の病的バリエントを有しており、STIL 症例は *BRCA1* が 3 例、*BRCA2* が 1 例であった。STIC/STIL を認めた症例において、再発は認めていない。本検討では STIC と STIL の割合が既報と比較して高かった。この背景には、RRSO の保険適用などの HBOC を取り巻く問題点と課題がある。また病理結果で STIC/STIL を認めた際の術後管理には一貫した指針がなく、今後の全国的なデータの解析が

必要である。

Abstract

It is known that about 3% of patients with Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome (HBOC) who underwent risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) have serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC) and about 4% have serous tubal intraepithelial lesion(STIL). In Japan, however, there are few reports on the pathological results after RRSO. In the present study, we retrospectively reviewed the clinical background and pathological findings of 35 patients who had *BRCA1/2* variants and underwent RRSO from August 2015 to May 2022. Pathological variants in *BRCA1* and *BRCA2* were present in 22 and 13 cases, respectively. The median age at RRSO was 50.5 years. Three (8.6%) of the patients had STIC and 4 (11.4%) had STIL. All STIC cases had pathological variants in *BRCA1*, and 3 STIL cases had *BRCA1* and 1 had *BRCA2*. No recurrence was observed in patients with STIC and STIL. The proportion

of STIC and STIL was higher in this study than in previous reports. This is due to issues surrounding HBOC, such as insurance coverage for RRSO. In addition, there are no consistent guideline for the postoperative management of patients with STIC/STIL in pathology results, and nationwide future analysis is needed.

〈緒言〉

一般人口の中で、卵巣癌の有病率は 1.3%であるのに対して、*BRCA1/2* 遺伝子バリエントを有する人では 80 歳までに卵巣癌の発症率がそれぞれ 44%、17%に上昇するというデータ¹⁾と、アンジェリーナ・ジョリーが *BRCA1* の遺伝子バリエントを有する家系であり、予防的乳房切除を行ったことを公表した「The Angelina Effect」によって、世界的に遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC: Hereditary Breast and Ovarian Cancer) が知れ渡ることとなった。本邦においても 2019 年に CHARLOTTE study として、卵巣癌患者における *BRCA* の病的バリエントを有する患者の割合が全体で 14.7%、*BRCA1* で 9.9%、*BRCA2* で 4.7%であることが報告された²⁾。その背景を受けて、*BRCA1/2* の病的バリエントを有する患者においてリスク低減卵管卵巣切除 (RRSO: risk reducing salpingo-oophorectomy) という予防手術が行われるようになり、その有効性としては将来の卵巣癌、卵管癌のリスクを 83%減少させ、乳癌発症リスクを 75%減少させることが示されている^{3,4)}。*BRCA1/2* の病的バリエントを有する場合の卵巣癌発症リスクが上昇する年齢に関しては、*BRCA1* の場合 30 歳以降から徐々に、*BRCA2* の場合 50 歳以降で上昇する⁵⁾ことから、NCCN ガイドラインにおい

ては *BRCA* 遺伝子の病的バリエントを有する患者に対する RRSO 施行の推奨年齢は 35-40 歳としている。ただし、*BRCA2* の場合、卵巣癌の発症は 8-10 年遅いことが示されており、RRSO 施行に関しては 40-45 歳まで遅らせるのが妥当とされている。病理学的には、*BRCA1/2* の病的バリエントを有する患者に RRSO を施行した 2.6%に Serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC)を、3.9%に STIC の前駆状態と考えられる Serous tubal intraepithelial lesion(STIL)を認めることが知られており、予防手術という意味に加えて早期治療的な意義も期待されている⁶⁾。

このような *BRCA* 遺伝子の機能解析と HBOC の疾患としての全体像が明らかにされたことを受けて、本邦においても 2020 年 4 月から RRSO は保険収載された。しかし、RRSO の保険適応は *BRCA1/2* の病的バリエントを有する乳癌既発症患者に限定されており、家族の乳癌、卵巣癌既往から本人の *BRCA* の病的バリエントがすでに判明している、もしくは HBOC を強く疑う濃厚な家族歴を有する乳癌未発症者は依然として RRSO を希望したとしても自費での対応とせざるを得ない。すなわち、現在の日本の保険制度で施行可能な RRSO が適切なタイミングなのかの評価を再検討する段階に来ているが、今までに本邦における RRSO の病理学的所見からそのタイミングに関して考察した報告は少ない。そこで本研究では、順天堂医院で RRSO を施行した患者の臨床背景と病理学的所見を後方視的に検討し、本邦における *BRCA* の病的バリエントを有する患者に対する RRSO のタイミングと術後管理を再考することを目的とする。

〈方法〉

2015 年 8 月から 2022 年 12 月までに、BRACAnalysis^R 診断システムを用いて、遺伝子検査を施行した患者のうち、*BRCA1/2* の病的バリエントを有し、RRSO を施行した患者を対象として、その臨床背景と病理学的所見を後方視的に検討した。RRSO の術式に関しては、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC: Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer) の推奨に従い、原則腹腔鏡下で施行し、腹腔内を十分に観察し播種がないことを確認したのち、腹腔洗浄細胞診を提出した。卵巣近位部の卵巣提索を 2cm、子宮角までの全ての卵管、卵巣及び卵管を覆う全ての腹膜を十分な切除範囲を確保して切除した。病理組織学的診断に関しては、sectioning and extensively examining the fimbriated end(SEE-FIM)プロトコールに準じて標本を作成し、専門的知識を有する病理医によって診断した。STIC は病理学的に、核の多形性、明瞭な核小体、N/C 比の増加や極性の消失を伴う非線毛細胞の偽重層化、細胞間結合の消失という形態的特徴に加えて、*p53* の過剰発現、*Ki-67* 陽性率>15%の特徴を有する卵管病変と定義した。一方で、STIL は形態的には STIC とするほどの強い形態学的な異常は認めない非線毛細胞で、*p53* の過剰発現を認めるが、*Ki-67* 低陽性率≤15%の特徴を有する卵管病変と定義した⁷⁾。本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院の倫理委員会で承認を受け、病理学的検索に関しては患者の同意を得て施行している。

〈結果〉

本研究期間において、*BRCA1/2* の病的バリエントを有し RRSO を施行した患者は 35 人であった。患者の背景を表 1 に示す。*BRCA1* の

バリエントは 22 人(62.9%)、*BRCA2* のバリエントは 13 人(37.1%)であった。

表1. 対象患者の臨床的背景

	合計	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
人数 (%)	35	22 (62.9%)	13 (37.1%)
遺伝子検査時年齢 (歳)	51.0 (39-77)	51.5	49.0
RRSO施行時年齢 (歳)	50.5 (36-77)	51.5	49.0
乳癌の既往歴	32 (91.4%)	20 (90.9%)	12 (92.3%)
乳癌、卵巣癌の家族歴 (%)	24 (68.6%)	18 (81.8%)	6 (46.2%)
閉経 (%)	23 (65.7%)	15 (68.2%)	8 (61.5%)
RRSOの保険適応の有無 (%)	28 (80.0%)	21 (95.5%)	7 (53.8%)
遺伝子検査後1年以内のRRSO施行の有無 (%)	31 (88.6%)	20 (90.9%)	11 (84.6%)

BRACAnalysis^R 施行時の年齢の中央値は全体で 51 歳 (39-77 歳)、*BRCA1* で 51.5 歳、*BRCA2* で 49 歳であった。RRSO 施行時の年齢は全体で 50.5 歳 (36-77 歳)、*BRCA1* で 51.5 歳、*BRCA2* で 49 歳であった。乳癌の既往歴を有する割合は 32 人(91.4%)であり、乳癌または卵巣癌の家族歴を有する人は全体で 24 人(68.6%)、*BRCA1* では 18 人(81.8%)、*BRCA2* で 6 人(46.2%)であった。閉経後は全体で 23 人 (65.7%)、*BRCA1* で 14 人(63.6%)、*BRCA2* で 8 人(61.5%)であった。RRSO 施行年齢を年齢別に見てみると、40-54 歳までの間に施行していることが多く、50-54 歳が最も多かった (図 1)。また、BRACAnalysis^Rにより遺伝子診断の結果が判明してから 1 年以内に RRSO を施行した割合は全体で 31 人 (88.6%)、*BRCA1* で 20 人(90.9%)、*BRCA2* で 11 人 (84.6%) であった。

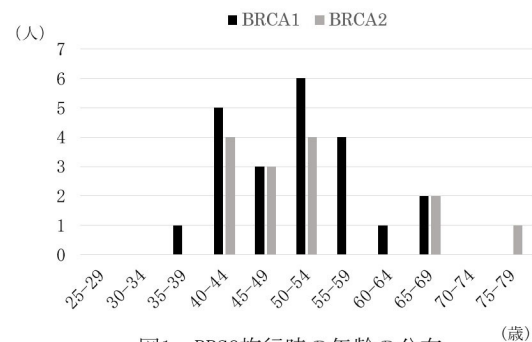


図1. RRSO施行時の年齢の分布

病理学的に、STIC を認めた症例は 3 例 (8.6%) で、いずれも *BRCA1* の病的バリエントを有する患者であった。STIL を認めた症例は 4 例 (11.4%) で *BRCA1* の病的バリエントを有する患者が 3 人、*BRCA2* が 1 人であった。本検討の STIC と STIL の典型的な病理画像を図 2 に示す。

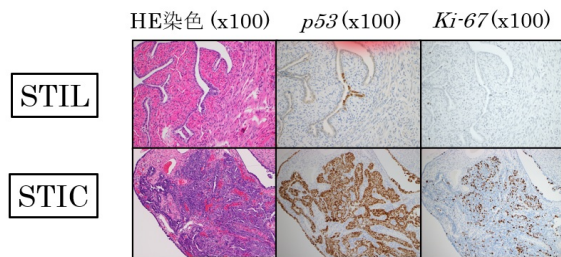


図2. STIL/STICの代表的な病理学的所見
STIL: *p53* 陽性かつ*Ki-67* 陽性率<15%
STIC: *p53* 強陽性かつ*Ki-67* 陽性率≥15%

STIC 症例では、前述の形態学的所見を全て満たし、かつ *p53* の強発現を認め、*Ki-67* は 30%程度であった。一方 STIL 症例では、形態学的に核の多形性や N/C 比の増加を認め、*p53* も陽性であるが、*Ki-67* はほぼ発現していない状態であった。RRSO を施行した全例で卵巣、卵管、腹膜に浸潤癌を認めず、腹水洗浄細胞診は陰性であった。現在までに STIC/STIL を認めた症例含めて全例で明らかな再発転移を認めていない。

〈考察〉

本研究では、STIC は 3 例の 8.6%、STIL は 4 例の 11.4%の患者で認められた。これは患者数が少ないとはいえ既報と比較すると明らかに高い。その最大の理由は、RRSO の施行年齢がガイドラインや NCCN の推奨年齢と比較して高いことが挙げられる。当院で RRSO を施行した年齢の中央値は全体で 50.5 歳、*BRCA1* バリエントでは 51 歳、*BRCA2* バリエントでは 49.5 歳という結果であり、推奨されている

年齢よりも 10 歳程度高いことになる。この結果は当院だけのものではなく、野村らの既報でも、RRSO153 例を対象とした後方視的研究で遺伝子検査施行年齢の中央値は 48.5 歳、RRSO 施行年齢の中央値は 49.5 歳であった⁸⁾。すなわち、RRSO 施行年齢が推奨年齢より高いという本研究の結果は日本全体での傾向であり、その背景に日本の HBOC 診療の問題点と今後の課題が見えてくる。

日本では前述のように、乳癌既発症の患者にのみ RRSO は保険適用となるため、家族の *BRCA* バリエントがあり、本人にもそれが引き継がれていることが分かったとしても、乳癌を発症しない限り RRSO を保険の中で施行することはできない。一方で、韓国では先進諸国に先んじて、2013 年に *BRCA* の病的バリエントを有する患者全てに RRSO が保険適用となっている。その影響もあり、韓国のデータでは RRSO 施行年齢は 46 歳と当院や本邦の既報と比較して低い年齢となっている⁹⁾。また、遺伝子検査によりバリエントが検出されてから RRSO 施行までの年齢を見てみると、当院ではほとんどの年齢で診断から半年以内、少なくとも一年以内に施行している結果であった。これは野村らの結果も同様であった。RRSO が保険適応になってからの RRSO 施行の動向をまとめた野村らの報告では、確実に RRSO 施行数は増えており、本邦においても HBOC の認知度と RRSO の必要性が国民に浸透していることが示されている¹⁰⁾。以上のことから、HBOC という疾患が徐々に浸透している中で、遺伝子検査や RRSO の保険適応がボトルネックとなり、その年齢が高い状況にあることが背景としてあり、今後の日本の課題と言えるだろう。

RRSO 施行時に STIC が認められた場合、原発性腹膜癌を発症する 5 年および 10 年リスクはそれぞれ 10.5%、27.5%と報告されている¹¹⁾。累積発症率は 5 年で 0.1-0.2%、10 年で 0.2-0.3%と決して高いわけではないが、予防手術と定義している以上、STIC のようにすでに上皮内とは言え、癌化している状態になる前の段階で手術を行うようにすべきである。本検討では、幸い病理学的に STIC を認めた症例でも、観察期間が約 3 年程度と短い期間ではあるが、原発性腹膜癌を発症している症例は認めなかった。しかし、本邦の保険適用の縛りが変わらない限り、遺伝子検査、RRSO の施行年齢が上昇することで、STIC を発症する割合が増加し、最終的には予防しうる原発性腹膜癌も増える可能性を秘めている。RRSO 時に STIC や STIL を認めた時の取り扱いに関しては、現時点で明らかな指針は示されていない。RRSO 時に STIC を認めた症例に対しての治療とその転帰についての報告がある。STIC を認めた 36 例に対して 11 例で staging 手術を追加で施行していた。36 例のうち 4 例で RRSO 後に再発を認めていた。この 4 例はいずれも追加手術をしなかった症例であり、staging 手術施行した 11 例では再発を認めていない¹²⁾。症例数も少なく、明確なことは言えないが、STIC を認めた症例に対しては staging 手術や補助化学療法も検討する余地があり今後の大規模な予後解析と介入試験が望まれる。また、STIC の前駆病変という位置づけにある STIL についての病的な意義とその取り扱いに関してはいまだに報告がない。当院のデータでは、STIC/STIL を認めた 7 例で再発は認めていない。その管理方法と予後に関しては、RRSO の保険収載を受けて HBOC を取り巻く診療が産婦人科領域で

全国的に広がっていくことが予想されるため、STIC に加えて STIL の病理学的な意義に関しての検討も今後の大きな課題となってくるだろう。

結論

本検討では STIC と STIL の割合が既報と比較して高かった。この背景には、本邦における RRSO の保険適用などの HBOC を取り巻く問題点と課題があると考えられる。また病理結果で STIC、STIL を認めた際の術後管理には一貫した指針がなく、今後の HBOC 患者で RRSO を施行した患者の予後解析を含めた全国的なデータの集積が重要である。

〈利益相反状態〉

すべての著者は開示すべき利益相反はない

〈参考文献〉

- 1.Kuchenbaecker, K.B, Hopper.J.L, Barnes.D.R, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017; 317: 2402-2416
2. Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer. CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer genetic of BRCA(Charlotte). Int J Gynecol Cancer 2019; 29(6): 1043-1049
3. Eleje GU, Eke AC, Evebialu IU et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Cochrane Database Syst Rev 2018; 24(8): CD12464
4. Kauff ND, Satagopan JM, Robson Me, et

- al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2022; 346(21): 1609-1615
5. Antoniou A, Pharoah P, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130
6. Saccardi C, Zovato S, Spagnol G, et al. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1-2 variants and clinical outcomes of follow-up in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma(STIC). *Gynecol Oncol* 2021; 163: 364-370
7. Gross AL, Kurman RJ, Vang R, et al. Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma: morphological and molecular characteristics. *J Oncol* 2010; 2010:126295
8. Nomura H, Sekine M, Yokoyama S, et al. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 1105-1110
9. Lee Y, Lee S, Kim K, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy(RRSO) in germline BRCA mutation carriers with breast cancer: significance of bilateral RRSO at the optimal age in germline BRCA mutation carriers. *J Gynecol Oncol* 2017; 28(1): e3
10. Nomura H, Abe A, Fusegi A, et al. Impact of the coverage of risk-reducing salpingo-oophorectomy by the national insurance system for women with BRCA pathogenic variants in Japan. *Sci Rep* 2023; 13: 1018
11. Sttenbeek M, vanBommel M, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(17): 1879-1841
12. Hoeven NMA, Wijk KV, Bonfrer SE, et al. Outcome and prognostic impact of surgical staging in serous tubal intraepithelial carcinoma: A cohort study and systematic review. *Clin Oncol* 2018; 30(8): 463-471