

## 当院における遺伝性乳癌卵巣癌に対する腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術の成績

松浦 拓也<sup>1)</sup>・泉谷 知明<sup>1)</sup>・樋口やよい<sup>1)</sup>・山本 槇平<sup>1)</sup>・氏原 悠介<sup>1)</sup>  
牛若 昂志<sup>1)</sup>・谷口 佳代<sup>1)</sup>・田代 真理<sup>2)</sup>・杉本 健樹<sup>2)</sup>・前田 長正<sup>1)</sup>

1) 高知大学医学部 産科婦人科

2) 高知大学医学部附属病院 臨床遺伝診療部

### Outcomes of laparoscopic risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancer

Takuya Matsuura<sup>1)</sup>・Chiaki Izumiya<sup>1)</sup>・Yayoi Higuchi<sup>1)</sup>・Shinpei Yamamoto<sup>1)</sup>・Yusuke Ujihara<sup>1)</sup>  
Takashi Ushiwaka<sup>1)</sup>・Kayo Taniguchi<sup>1)</sup>・Mari Tashiro<sup>2)</sup>・Takeki Sugimoto<sup>2)</sup>・Nagamasa Maeda<sup>1)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School Hospital

2) Department of Clinical Genetics, Kochi Medical School Hospital

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary breast and ovarian cancer; HBOC) は、*BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエントに起因する乳癌・卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群である。卵巣癌において確立したサーベイランス方法はなく、最も有効とされるのがリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy; RRSO) である。当院では、2017年に倫理審査委員会の承認を得て腹腔鏡手術によるRRSOを導入し、2020年4月の乳癌既発症例での保険収載後、当院でも保険診療でのRRSOを開始した。RRSOは予防手術であり、安全に実施することが前提であり、当院でのRRSOの安全性を評価する目的で、腹腔鏡下RRSOの手術成績について後方視的に検討した。対象は、2017年1月から2022年5月の間に当科を受診した*BRCA1/2* 病的バリエント保持者のうちRRSOを希望した33例とした。33例中6例で、術前に実施したPET-CT検査ならびに血清CA125検査の結果によりRRSOが中止となった。27例でRRSOを実施し、年齢中央値は*BRCA1*、*BRCA2*とも49歳であった。RRSO単独は11例で、半数以上で子宮全摘 (TLH) や対側リスク低減乳房切除術 (CRRM)、乳癌根治術等を併施したが、全例腹腔鏡手術で完遂していた。RRSOの出血量は全例で少量であり、手術時間は同時期に当院で行った良性付属器腫瘍に対する腹腔鏡下両側付属器切除と同等であった。乳癌根治術を併施した2例に術後合併症を認めたが、RRSOに起因したのではなく、RRSOは安全に実施されていた。RRSOに関して、安全性以外に、術前の画像検査の適否、推奨年齢でのRRSO実施、RRSO後の原発性腹膜癌サーベイランス方法など複数の課題があり、今後も継続的な検討が必要である。

Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) is a susceptibility to breast and ovarian cancers caused by a germline pathogenic variant in *BRCA1/2*. There is no established surveillance method for ovarian cancer, and risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) is considered the most effective treatment. To evaluate the safety of laparoscopic RRSO at Kochi Medical School Hospital, we retrospectively assessed the surgical outcomes of laparoscopic RRSO. Our subjects included 33 women with *BRCA1/2* pathogenic variants who visited our department between January 2017 and May 2022 and requested RRSO. Out of the 33 cases, 6 were cancelled due to abnormal PET-CT or serum CA125 findings, and 27 cases received laparoscopic RRSO, 11 of which underwent RRSO alone and 16 underwent RRSO and other procedures such as total laparoscopic hysterectomy (TLH), contralateral risk-reducing mastectomy (CRRM), or surgery for breast cancer. RRSO and laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy were performed for benign adnexal tumors. Two patients who underwent surgery for breast cancer had postoperative complications that were not caused by RRSO. This study indicated that laparoscopic RRSO is safe. However, it is necessary to continue investigating other RRSO problems.

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌, リスク低減卵管卵巣摘出術, *BRCA1/2*, 腹腔鏡手術

Key words: HBOC, RRSO, *BRCA1/2*, laparoscopic surgery

### 緒言

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary breast and ovarian cancer; HBOC) は、*BRCA1*と*BRCA2*遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエントに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群である。常染色

体顕性遺伝形式を示し、わが国の卵巣癌患者の11.8%に*BRCA1/2*病的バリエントを認めるとされる<sup>1)</sup>。また、*BRCA1/2*病的バリエント保持者の70歳までの卵巣癌の累積罹患リスクは*BRCA1*で40%、*BRCA2*で18%であり<sup>2)</sup>、組織型では高異型度漿液性癌が81%を占め、Ⅲ-Ⅳ期の進行癌が8割を占める<sup>3)</sup>。HBOCでは癌の早期発

見・早期治療を目的としたサーベイランスが重要であるが、現在のところ卵巣癌において確立したサーベイランス方法はなく、HBOCにおける卵巣癌への対策として最も有効とされるのがリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy; RRSO) である。さらにRRSOは、卵巣癌・卵管癌の発症リスクを下げるだけでなく、乳癌発症リスクの低減や全生存期間の延長にも寄与する<sup>4)</sup>。

当院では、2017年に倫理審査委員会の承認を得て腹腔鏡手術によるRRSOを導入したが、自費診療のため2017年から2019年に実施したのは2例のみであった。2020年4月に乳癌既発症のBRCA1/2病的バリエーション保持者に対するRRSOが保険収載され、当院でも保険診療によるRRSOを開始したところ、急速にRRSOを希望する症例が増加した。RRSOは予防手術であり、安全に実施することが前提となることから、当院でのRRSOの安全性を評価する目的で、当院で腹腔鏡下RRSOを施行した症例について検討した。さらに、症例が増加するなかで気付いた課題についても考察を加えた。

## 方 法

対象は、2017年1月から2022年5月の間に当科を受診したBRCA1/2病的バリエーション保持者のうちRRSOを希望した33例で、RRSO実施前の検査、患者背景、術式、手術成績、摘出標本の病理診断、術後の原発性腹膜癌のサーベイランスについて、後方視的に検討した。

当院ではHBOCの診断後、RRSOを希望し当科を受診した際には、必ず臨床遺伝専門医資格をもった産婦人科医が改めて、遺伝カウンセリングを行っている。その後、RRSOの可否について、まずは臨床遺伝診療部でカンファレンスを行い、その後、産婦人科カンファレンスで検討を行っている。当院でのRRSO実施時の要点として、RRSO実施前には、経膈超音波検査、血清CA125検査、子宮・卵巣MRI検査に加えて、乳癌既発症者ではPET-CT検査を行った。MRI検査、PET-CT検査は症例の状況に応じて自費もしくは保険で実施した。手術の方法としては原則腹腔鏡手術で、産婦人科内視鏡技

術認定医が術者もしくは第一助手を行い、NCCNガイドライン<sup>5)</sup>、日本婦人科腫瘍学会の「産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての考え方」<sup>6)</sup>、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC) の遺伝性乳癌卵巣癌診療ガイドライン<sup>7)</sup> で推奨されている方法に準じて行った。ポート配置はダイヤモンド法とし、マニピュレーターの装着は閉経の有無や子宮のサイズに応じて決定した。摘出した卵管・卵巣の病理組織学診断に関しては、sectioning and extensively the fimbriated end (SEE-FIM) プロトコル<sup>8)</sup> に準じて標本を作成し評価した。なお、統計学的検討はt検定を用いた。

## 結 果

対象とした33例のうち、RRSO実施前の検査の結果により6例がRRSO中止となった。中止理由としては、PET-CT検査異常所見が4例、血清CA125高値が2例であった (表1)。PET-CT検査で中止となった4例の内訳は、乳癌の転移発見が3例 (肝転移2例、骨転移1例)、偶発的な肺癌発見が1例であった。肝転移の2例はいずれもtriple negative (TN) 乳癌で、転移発見後に化学療法を実施したが奏功せず、発見1年以内に原癌死となった。骨転移の1例は化学療法中であり、当院で卵巣癌サーベイランスを行っている。また肺癌が発見された1例は、直ちに当院呼吸器外科で手術を受け、初期癌であったため手術のみで治療は終了となり、今後RRSOを実施予定である。血清CA125高値 (症例①: 67歳, 81.2U/mL, 症例②: 61歳, 68.9U/mL) であったのは2例で、症例①は乳癌治療後にRRSO希望で受診した際の検査でCA125高値が判明した。症例②はRRSO決定までに5年を要し、その間は3か月毎にサーベイランスを実施していたが、RRSO希望後の検診時にCA125高値が判明した<sup>9)</sup>。試験開腹もしくは審査腹腔鏡の結果、症例①は卵巣癌ⅢC期、症例②は卵管癌ⅢB期と診断され、当科で加療した。

以上の結果、RRSOを実施したのは33例中27例であった。患者背景 (表2) として、年齢の中央値は49歳

表1 RRSO前検査によりRRSOを中止した症例

	例数	転帰
PET-CT検査		
乳癌肝転移	2	2例ともに、発見後1年以内に原癌死
乳癌骨転移	1	発見後1年経過、現在も化学療法中
肺がん	1	偶発的に肺癌を発見。肺癌手術を実施。肺癌は初期癌であり、現在RRSO計画中
血清CA125高値	2	1例: 卵巣癌ⅢC期, 1例: 卵管癌ⅢB期 いずれも、当科で加療

(41-68歳)で、閉経前が6例、未産が7例であった。BRCA1病的バリエーション保持者は10例、BRCA2は17例で、年齢の中央値はBRCA1 49歳(41-68歳)、BRCA2 49歳(42-64歳)と同じだった。血清CA125値の中央値は9.2U/mLで、全例基準値以下であった。乳癌未発症例は1例のみであり、既発症例26例のうち、乳癌根治術実施時にRRSOを併施したものは3例であった。乳癌の進行期は、ほとんどが0期-II期で、III期以上は1例のみであった。自費手術は2例で、1例は未発症例で、もう1例はRRSO保険収載前に実施した症例であった。

施行した術式は、RRSO単独が11例、全腹腔鏡下子宮全摘術(total laparoscopic hysterectomy; TLH)併施が7例、TLHと対側リスク低減乳房切除術(contralateral risk reducing mastectomy; CRRM)併施が2例、CRRM併施3例、乳癌根治術併施2例、乳癌根治術とティッシュ・エキスパンダー(tissue expander; TE)挿入併施1例、さらにTE抜去・インプラント挿入時とRRSO・TLHを併施したのが1例と、半数以上が併施手術を行っていた(表3)。TLH併施に関しては子宮筋腫

の有無など、症例に応じて自費もしくは保険で行った。出血量は、いずれの術式においても少量であった。手術時間は、RRSO単独で148分(102-202分)で、当科での良性付属器腫瘍に対する腹腔鏡下両側付属器摘出術(2021年施行例の手術時間:103分)と比べやや長くみえるが、有意差はなかった。併施例において手術全体に要した時間は、TLH併施で295分(213-469分)、乳腺外科・形成外科との共同手術を行った9例で306分(165-473分)であり、このうちRRSOに要した時間は、TLH併施で135分(73-199分)、他科との共同手術で115分(82-140分)と、RRSO単独との差は認めなかった。術中合併症は認めなかったが、術後合併症を乳癌根治術併施例2例に認めた。術後肺炎が1例、術後にTE挿入部位で再出血した1例では、止血のための再手術が行われた。入院期間の中央値はRRSO単独で8日(5-8日)、他手術併施例で10日(7-21日)であり、当院のクリニカル・パスから逸脱したものは術後合併症を生じた2例のみであった。

腹水ならびに腹腔洗浄細胞診の結果は、全例陰性で

表2 RRSO実施症例の背景 (n=27)

年齢	中央値 49歳 (41-68歳)
有経 / 閉経	6例 / 21例
未産 / 経産	7例 / 20例
病的バリエーション: BRCA1 / BRCA2	10例 / 17例
術前CA125値 (<35U/mL)	中央値 9.2U/mL (4.9-22.1U/mL)
乳癌 未発症 / 既発症	1例 / 26例
乳癌進行期 0 / I / II / III / IV	2例 / 10例 / 11例 / 1例 / 0例
タモキシフェン使用歴 有り/無し	9例 / 18例
自費 / 保険	2例 / 25例

表3 RRSOの手術成績

術式	例数	出血量 中央値 (ml)	手術時間, 中央値 (分)		入院日数 中央値 (日)	術後合併症
			全体	RRSOのみ		
RRSO単独	11	5	148	-	7	
+子宮摘出 (TLH)	7	56	317	135*	9	
+TLH, CRRM	2	5	334		9	
+CRRM	3	17	222	115	10	
+乳癌根治手術	2	5	294		16	肺炎 1例
+乳癌根治手術, TE挿入	1	20	318		15	出血(乳房) 1例
+TLH, TE抜去 インプラント挿入	1	5	473		7	

TLH: total laparoscopic hysterectomy, CRRM: contralateral risk reducing mastectomy, TE: tissue expander

\*: 気腹開始から摘出した卵管・卵巣を体外に回収するまでの時間

表4 RRSO後の評価

腹水・腹腔洗浄細胞診	陰性 27例 / 陽性 0例
卵管・卵巣病理診断	
悪性所見なし	27例
STIC	0例
潜在癌	0例
原発性腹膜癌サーベイランス実施例	27例
サーベイランス期間	中央値12ヵ月 (1-33ヵ月)
原発性腹膜癌発生	0例

STIC: serous tubal intraepithelial carcinoma

あり、摘出した卵管・卵巣の病理組織診断で、漿液性卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma; STIC) および潜在癌を認めた症例はなかった。

当院ではRRSO実施後、原発性腹膜癌サーベイランスとして6ヵ月毎の経膈超音波検査とCA125測定を施行している。全例でサーベイランスを実施しており、2022年5月の時点で脱落例はなく、観察期間は中央値12ヵ月 (1-33ヵ月) である。原発性腹膜癌を発症した症例は認めていないが、1例で血清CA125値の上昇を認めPET-CT検査を行ったところ睪癌が発見された。

## 考 案

RRSOは、BRCA1/2病的バリエーション保持者における卵巣癌発症予防として最も有効な手段とされるが、予防手術である以上、安全に実施することが前提となる。乳癌既発症のBRCA1/2病的バリエーション保持者に対するRRSOが保険収載されて以降、当院でもRRSOを希望する症例が増加した。RRSOの安全性については、全例腹腔鏡手術で完遂し、手術時間は良性付属器腫瘍に対する両側付属器摘出術と同等、出血量は少量で、RRSOに起因する術後合併症は認めなかったことから、安全に実施可能だったと判断した。ただ、RRSOの一部保険収載により併施手術が増えており、各々の手術リスクは高くはないものの、併施により手術時間がながくなるため、周術期合併症リスクが高まる懸念がある。実際、術後肺炎を1例に認めており、今後併施手術の許容範囲について検討が必要と考えた。

さらに、症例を重ねることでいくつか気付いた課題がある。1つめは、RRSO実施前のPET-CT検査である。RRSOは予防手術であり長期予後が見込める症例に行うべきと考え、乳癌既発症例に対するRRSOが保険収載されたこともあり、乳癌の転移・再発の有無を確認する目的でRRSO前にPET-CT検査を実施した。その結果、PET-CT検査を実施した24例中3例に乳癌の転移を認め、肝転移の2例はともにトリプルネガティブタイプ (TN) のⅡ期とⅢ期の症例で、骨転移の1例は

Luminal HER2タイプ、Ⅱ期であった。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン<sup>10)</sup>では、再発リスクの低いⅠ・Ⅱ期乳癌術後における定期的な全身画像検査は、早期発見につながるが、5年および10年生存割合の改善には寄与せず、推奨されていない。また、同ガイドラインでは、乳癌初期治療後のPET-CT検査は、乳癌再発の検出において、マンモグラフィ、CT、骨シンチグラフィなど従来の画像検査 (conventional imaging; CI) に比べ感度・特異度は高いが、報告ごとのばらつきがあり、PET-CT検査がCIに取って代わるものではないとしている。今回の検討ではPET-CT検査を実施した12.5%に乳癌転移を認めたことから、決して有用が低いとは言えないが、癌の易罹患性症候群であるHBOCにおける被曝リスクやPET-CT検査費用面から、PET-CT検査をRRSO予定症例全例に行うことは控えたほうがよいと思われ、PET-CT検査については症例ごとに乳癌専門医と検討することが望ましいと考える。

2つめの課題は、RRSOの施行年齢についてである。NCCNガイドライン<sup>11)</sup>では、BRCA1/2病的バリエーション保持者において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ているが、BRCA2病的バリエーション保持者ではBRCA1病的バリエーション保持者より卵巣癌発症が8-10年遅いことからRRSO施行を40-45歳まで引き上げることが妥当としている。当院でのRRSO施行年齢の中央値は、BRCA1、BRCA2ともに49歳で、全例が40歳以上であった。RRSOが推奨年齢で実施できていない理由としては、HBOC診断目的のBRCA1/2遺伝学的検査の保険適用が卵巣癌もしくは一部の乳癌既発症例に限られており、遺伝学的検査が20-30代であまり行われていないこと、RRSOの保険適用が乳癌既発症例のみのためRRSO実施時期がほとんどの症例で乳癌の診断・治療後となること、また閉経前でのRRSO施行後の卵巣ホルモン欠落症状に対する懸念などが考えられた。当院のRRSO実施症例は推奨年齢を超えているが、現在のところSTICや潜在癌は認めていない。しかし、RRSO前の血清CA125高値から卵巣癌・卵管癌と診断された症例が

2例あり、いずれも60代でⅢ期以上の進行癌であったことから、推奨年齢でのRRSO実施の意義を改めて認識した。RRSOを推奨年齢で実施するには、血縁者におけるBRCA遺伝学的検査や未発症者に対するRRSO実施を進めていく必要があり、乳癌既発症だけでなく、未発症者への保険適用拡大が望まれる。

3つめの課題は、RRSO実施後の原発性腹膜癌サーベイランスについてである。BRCA1/2病的バリエーション保持者におけるRRSO後の腹膜癌発症の頻度は、4.9%と報告されている<sup>12)</sup>。RRSO後に原発性腹膜癌を発症した36例の検討では、RRSO実施から原発性腹膜癌発症までの期間の中央値は54.5か月(11-292か月)であり、86.1%がBRCA1病的バリエーション保持者であった<sup>13)</sup>。原発性腹膜癌発症リスクとして、STICや推奨年齢より高齢でのRRSO施行が挙げられている<sup>13), 14)</sup>。原発性腹膜癌サーベイランスの具体的な方法についてはエビデンスが乏しく、各種ガイドラインでも示されていないが、当院ではRRSO実施後の原発性腹膜癌サーベイランスとして、6か月ごとの経膈超音波検査とCA125測定を行っている。今後さらに症例を重ね、サーベイランスの方法および間隔について検討する必要があると考える。

当院において、少数ながらRRSOは概ね安全に実施されていた。ただし、RRSOに関しては、安全性以外に、術前の画像検査の適否、推奨年齢でのRRSO実施、RRSO後の原発性腹膜癌サーベイランス方法など複数の課題があり、今後も継続的な検討が必要である。

## 文 献

- Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D. Prevalance of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarin cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 112258-112267.
- Sining C, Giovanni P. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 (11): 1329-1333.
- 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. Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22-p25. *Hum Mol Genet* 2001; 10(13): 1421-1429.
- George UE, Ahizechukwu CE, Ifeanyichukwu UE, Joseph II, Emmanuel OU, Onyinye OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRAC1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8): CD012464.
- Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN guidelines Version 1. 2022. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf>. [2022.08.01]
- 日本婦人科腫瘍学会. 産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群の保険診療についての考え方. 日本婦人科腫瘍学会. 2021, <https://jsgo.or.jp/opinion/05.html>. [2022.08.01]
- 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC). 遺伝性乳癌卵巣癌症候群ガイドライン 2021年版. 東京: 金原出版, 2021.
- Christopher PC, Ronny D, Alexander M, Tan AI, Michael M, David WK, Yonghee L. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19 (1): 3-95.
- 松浦拓也, 泉谷知明, 黒川早紀, 山本楨平, 松島幸生, 山田るりこ, 前田長正. 遺伝性乳がん卵巣癌症候群 (HBOC) に対する卵巣癌サーベイランス中に発見された進行卵管癌の一例. *現代産婦人科* 2018; 67(1): 115-120.
- 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2018年版. 東京: 金原出版, 2018.
- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN guidelines Version 2. 2022. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf). [2022.08.01]
- Laura C, Elisabetta DM, Angela T, Isabella M, Veronica M, Giannina C, Anjeza X, Giovanni G, Angelo C, Massimo F. Evaluation of transvaginal ultrasound plus CA-125 measurement and prophylactic salpingo-oophorectomy in women at different risk levels of ovarian cancer: The Modena Study Group Cohort Study. *Oncology* 2017; 93(6): 377-386.
- Marline GH, Jurgen MJP, Johan B, Murray JC, Timothy RR, Maian JM, Mark HG, Brigitte FMS, Marc B, Leon FAGM, Noline H, Joanne AH. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation 2 carriers. *Cancer* 2018; 124(5): 952-959.
- Miranda PS, Majke HDB, Johan B, Julia AH, Joep B, Christine G, Han TC, Karen HL, Heleen JB, Lucas M, Katja NG, Marielle NH, Mateja K, Vilius R, Barbara MN, Elizabeth MS, Marian JEM, Leon FAGM, Noline H, Rosella PMGH, Joanna I,

Joanne AH. Risk of peritoneal carcinomatosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy: A systematic review and individual patient 10 data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(17): 1879-1891.

---

**【連絡先】**

松浦 拓也

高知大学医学部産科婦人科学講座

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

電話：088-866-5811 FAX：088-880-2499

E-mail：jm-takuya.m1129@kochi-u.ac.jp