



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

乳癌および卵巣癌における 遺伝学的/家族性リスク評価

2019年 第3版 — 2019年1月18日

NCCN.org

監訳：日本婦人科腫瘍学会
日本乳癌学会
作成：医療イノベーション推進センター



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

*Robert Pilarski, MS, CGC/Vice-chair Δ
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Michael P. Berry, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee Health
Science Center

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

Susan Friedman, DVM ¥
FORCE: Facing Our Risk of Cancer
Empowered

Judy E. Garber, MD, MPH †
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Mollie L. Hutton, MS, CGC Δ
Roswell Park Cancer Institute

Noah D. Kauff, MD Δ Ω
Duke Cancer Institute

Seema Khan, MD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Catherine Klein, MD † †
University of Colorado Cancer Center

Wendy Kohlmann, MS, CGC Δ
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

Allison W. Kurian, MD, MSc † † Δ
Stanford Cancer Institute

Christine Laronga, MD †
Moffitt Cancer Center

Jennifer K. Litton, MD † The
University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Lisa Madlensky, PhD, CGC Δ
UC San Diego Moores Cancer Center

Julie S. Mak, MS, MSc, CGC Δ UCSF
Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

Sofia D. Merajver, MD, PhD ‡ †
University of Michigan Rogel
Cancer Center

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

Tuya Pal, MD Δ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Holly J. Pederson, MD
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Gwen Reiser, MS, CGC Δ
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Kristen Mahoney Shannon, MS, CGC † Δ
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Premal Thaker, MD Ω
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Kala Visvanathan, MD, MHS † †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

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

Myra J. Wick, MD, PhD Ω Δ
Mayo Clinic Cancer Center

Kari B. Wisinski, MD †
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

NCCN
Susan Darlow, PhD
Mary Dwyer, MS

† 腫瘍内科学
Δ 腫瘍遺伝学/遺伝医学
‡ 内科学
‡ 血液学/血液腫瘍学
Ω 婦人科腫瘍学/婦人科学
† 乳腺腫瘍外科学
& 公衆衛生学および予防医学
¥ 患者擁護団体
* 考察執筆委員会

[NCCN 遺伝学的/家族性リスク評価委員会メンバー
ガイドライン更新の要約](#)[乳癌・卵巣癌の遺伝学的評価 \(BR/OV-1\)](#)[BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群 \(BRCA-1\)
BRCA 変異陽性例の管理 \(BRCA-A\)](#)[リ-フラウメニ症候群 \(LIFR-1\)
成人におけるリ-フラウメニ症候群の管理 \(LIFR-A\)](#)[カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群 \(PHTS\) \(COWD-1\)
カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群 \(PHTS\) の管理 \(COWD-A\)](#)[Multi-gene testing \(GENE-1\)](#)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](#)：
nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCN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、いかなる形においても禁じられている。©2019

NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2019 年第 2 版から 2019 年第 3 版への更新内容は以下の通りである：

MS-1

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。

NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2019 年第 1 版から 2019 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：

BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群

BRCA-1

- BRCA1/2 の検査基準

- ▶ 2 番目の項目下の、乳癌の既往歴+以下のうち 1 つ以上に該当、について：

- ◊ 最初の下位項目が変更された：「≤50-46~50 歳での診断、かつ：

- 第 3 番目の項目が追加された：「近親者に高悪性度（グリソンスコア≥7）前立腺癌患者が 1 人以上いる」

- ◊ 4 番目の下位項目下の、本人の診断年齢にかかわらず近親者 e に以下の患者が 1 人以上いる、について：

- 基準を改訂し「転移性前立腺癌」から「高悪性度（グリソンスコア≥7）または」を削除した

NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2018 年第 1 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

全体

- 本ガイドライン全体を通じて「変異」が「病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic)」に変更された。

乳癌・卵巣癌における遺伝学的評価

BR/OV-1

- 詳しい遺伝学的リスク評価の基準

- ▶ この基準は広範囲に変更され、再編成された。

- 以下の脚注が追加された：

- ▶ 脚注「b」、「近親度を問わない。」

- ▶ 脚注「d」、「転移性前立腺癌は、生検および/または画像検査で証明され、遠隔転移および regional bed または領域リンパ節を含むものである。生化学的再発ではない。」

- ▶ 脚注「g」、「可能であれば、家系内発症者の遺伝学的検査を最初に行うべきである。」

- ▶ 以下の脚注が削除された：

- ◊ 「創始者変異のためにリスクが高い集団では、対象に含める上での要件を変更してもよい。」

- ◊ 「びまん性胃癌の家族歴のある乳腺小葉癌では、CDH1 遺伝子検査を考慮すべきである。」

- ◊ 「過誤腫性結腸ポリープと同時に乳癌ならびに口唇および口腔粘膜の色素沈着斑がみられる場合は、STK11 遺伝子検査を考慮すべきである。NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」の「ポイツ-ジェガース症候群」を参照。一部の BRCA 関連家系で黒色腫が報告されている。」

BR/OV-A1 of 3

- 遺伝学的検査に関する考慮事項

- ▶ 4 番目の項目の 2 番目の文が追加された：「臨床的に受け入れられているか妥当性が確認された営利組織または学術機関の検査室で検査を行うことが推奨される。」

BR/OV-A2 of 3

- 遺伝学的検査のアプローチ

- ▶ 3 番目の項目の最初の文が変更された：「病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が発見されない場合、遺伝学的評価の専門家への紹介を考慮する（まだ紹介していない場合）；他の遺伝性腫瘍症候群の検査が適切な場合がある他の遺伝性癌症候群を考慮する。」

BR/OV-A3 of 3

- 「遺伝学的検査の情報源の評価」というタイトルの新たな節が追加された。

BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群

BRCA-1

- BRCA1/2 の検査基準

- ▶ この基準は広範囲に変更され、再編成された。

- 以下の脚注が追加された：

- ▶ 脚注「b」、「近親度を問わない。」

- ▶ 脚注「i」、「選択されていない膵臓腺癌患者のうち約 2~5% で BRCA1/2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が認められる。しかし、この疾患は致死率が高いため、将来的に近親者における発症者を検査できない可能性がある。そのため、診断後速やかに患者の検査を行うことが、その家族にとって有益となる可能性がある。さらに、集積しつつあるエビデンスから、BRCA1/2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が同定されれば膵癌患者に対する分子標的療法の使用が指示される可能性が示唆されている (NCCN 膵癌ガイドラインを参照)。(Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. J Clin Oncol 2015;33:3124-3129. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. J Clin Oncol 2017;35:3382-3390.)」

- ▶ 脚注「j」、「例えば、卵巣癌および HER2 陰性転移乳癌に対する PARP 阻害薬；前立腺癌に対するプラチナ製剤による治療。詳細については関連する NCCN 治療ガイドラインを参照のこと（例、NCCN 乳癌ガイドライン；NCCN 前立腺癌ガイドライン）。」

- ▶ 脚注「k」、「2 人の男性近親者を介している場合（例、父方の祖父の母または姉妹）、第三度近親者の患者にまで広げてよい。」

続く

NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2017 年第 2 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群

BRCA-A1 of 2

- **BRCA 病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 陽性例の管理**
 - ▶ 5 番目の項目の 2 番目の文が変更された：「... 家系内の卵巣癌患者の診断年齢のために予防的手術を考慮する年齢を引き下げる必要がない限り、BRCA2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者において卵巣癌リスクを管理するための RRSO を 40~45 歳まで延期することは妥当である。」
 - ▶ 6 番目の項目が追加された：「限られたデータではあるが、BRCA1 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有する女性において子宮体部漿液性癌のリスクがわずかに高まる可能性が示唆されている。これらの知見の臨床的な意義は不明である。BRCA 集団における子宮体部漿液性癌のリスクについて更なる評価を行う必要がある。BRCA1 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有する女性に対する RRSO の際には、医療従事者および患者は同時に行う子宮摘出術のリスクと利益について手術前に話し合うべきである。」

リ-フラウメニ症候群

LIFR-A1 of 2

- **女性の乳癌リスク**
 - ▶ 4 番目の項目が「リスク低減乳房切除術の選択について話し合い、リスク低減効果、年齢に応じた癌リスクの程度、再建の選択肢、他の癌による競合リスクについて助言する。」から「リスク低減乳房切除術の選択について話し合い、カウンセリングには、リスク低減効果、再建の選択肢およびリスクに関する話し合いを含めるべきである。さらに、家族性ならびにその年齢以降の乳癌発症リスクおよび期待される平均余命について、カウンセリングで考慮すべきである。」に変更された (COWD-A も同様)。
- **その他の癌のリスク**
 - ▶ 年 1 回の全身 MRI に対し、脚注 7 が追加された、「全身 MRI によるスクリーニングは、実行可能かつ古典型 LFS の家系における癌の早期発見について有用である可能性があることが広く証明されているが、偽陽性所見の検出および癌の過剰診断につながる可能性がある。さらに、LFS の古典的な家族歴がなく TP53 の病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションを有する人ではスクリーニングの有用性が評価されておらず、このような人は multi-gene パネル検査で同定されることが増えている。」

カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群

COWD-A

- **女性**
 - ▶ 5 番目の項目が「子宮内膜癌スクリーニングについては、患者教育、症状（異常出血など）への迅速な対応を奨励する。30~35 歳から、年 1 回の子宮内膜ランダム生検および/または超音波検査を考慮する。」から以下に変更された、「子宮内膜癌スクリーニング」：
 - ◇ 患者教育、症状（異常出血など）への迅速な対応を奨励する。月経不順を同定するために月経周期の記録をつけることを患者に奨励する。
 - ◇ 子宮内膜癌スクリーニングは CS/PHTS を有する女性における利益が証明されていない。しかし、子宮内膜生検は診断法として感度および特異度がいずれも非常に高い。1~2 年毎の子宮内膜生検によるスクリーニングを考慮してもよい。
 - ◇ 子宮内膜癌スクリーニングは CS/PHTS を有する女性における利益が証明されていない。しかし、子宮内膜生検は診断法として感度および特異度がいずれも非常に高い。1~2 年毎の子宮内膜生検によるスクリーニングを考慮してもよい。
 - ◇ 閉経後女性における子宮内膜癌スクリーニングのための経腔超音波検査は、肯定的な推奨を支持するのに十分な感度も特異度も示されていないが、医師の判断で考慮してもよい。経腔超音波検査は、正常な月経周期を通じた子宮内膜厚の変動幅が広いこと、閉経前女性におけるスクリーニングの手法としては推奨されない。」

Multi-Gene Testing

GENE-2

- **ATM 遺伝子**
 - ▶ 卵巣癌のリスクおよび管理の項目が「卵巣癌のリスクを増大させない」から「卵巣癌リスクを増加させる可能性あり、RRSO の推奨についてエビデンスが不十分」に変更された。
- **BARD1 遺伝子が表に追加された。**
- **BRIP1 遺伝子**
 - ▶ 乳癌のリスクおよび管理の項目が「乳癌のリスクを増大させない」から「不明またはエビデンスが不十分」に変更された。

GENE-5

- 参考文献 b、c、d が追加された。

詳しい遺伝学的リスク評価の基準^a

- 年齢を問わず家系内で既知の癌感受性遺伝子における病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が判明している個人、研究目的の検査で発見されたバリエーションを含む^b
- 年齢を問わず腫瘍の検査で既知の癌感受性遺伝子における病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が判明している個人 ([BR/OV-A 3 of 3 を参照](#))
- 年齢を問わず以下のいずれかの診断を受けた個人：
 - ▶ 卵巣癌^c
 - ▶ 膵癌
 - ▶ 転移性前立腺癌^d
 - ▶ 乳癌または高悪性度 (グリソンスコア ≥ 7) 前立腺癌かつアッシュケナーズ系ユダヤ人家系
- 乳癌の診断を受けた個人で、以下のいずれかに該当する者：
 - ▶ 50 歳以下で診断された乳癌
 - ▶ 60 歳以下で診断されたトリプルネガティブ (ER-、PR-、HER2-) 乳癌
 - ▶ 2 つの原発性乳癌^e
 - ▶ 年齢を問わない乳癌で、かつ
 - ◇ 近親者^fに以下の患者が 1 人以上いる：
 - 50 歳以下の乳癌；または
 - 卵巣癌^c；または
 - 男性乳癌；または
 - 膵癌；または
 - 高悪性度 (グリソンスコア ≥ 7) 前立腺癌^d
 - ◇ 近親者^fに年齢を問わず乳癌患者が 2 人以上いる

- 上記の基準を満たさないが第一度または第二度近親者に以下のいずれかの患者がいる^g：
 - ▶ 45 歳以下の乳癌
 - ▶ 卵巣癌^c
 - ▶ 男性乳癌
 - ▶ 膵癌
 - ▶ 転移性前立腺癌^d
 - ▶ 1 個人で 2 つ以上の原発性乳癌を有する
 - ▶ 一方の家系に原発性乳癌患者が 2 人以上おり、そのうち少なくとも 1 人は 50 歳以下で診断された
- 以下の既往歴および/または家族歴が一方の家系に 3 つ以上認められる個人 (特に 50 歳以下で診断された場合；多重癌を含む)^g：
 - ▶ 乳癌、肉腫、副腎皮質癌、脳腫瘍、白血病 ([LIFR-1 を参照](#))
 - ▶ 結腸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、腎癌、皮膚症状^h、巨頭症、または過誤腫性消化管ポリープ ([COWD-1 を参照](#))、
 - ▶ 乳腺小葉癌、びまん性胃癌 (CDH1 ガイドライン、[GENE-2 を参照](#))
 - ▶ 乳癌、消化器癌または過誤腫性ポリープ、卵巣性索間質性腫瘍、膵癌、精巣セルトリ細胞腫瘍、もしくは小児期の皮膚色素沈着 (STK11 ガイドライン、[GENE-4 を参照](#))

腫瘍遺伝学の専門家への紹介を考慮ⁱ

評価
([BR/OV-2](#))
を参照

^a 詳細なリスク評価の基準と遺伝学的検査の基準は同一ではない。本ガイドラインの目的を考慮して、浸潤性および非浸潤性乳管癌も含める。家族性の癌パターンについて、母方と父方の家系は別々に検討しなければならない。

^b 近親度を問わない。

^c 卵管癌および原発性腹膜癌を含む。BRCA 関連卵巣癌には粘液性以外の上皮性の組織型との関連が認められる。リンチ症候群は非粘液性と粘液性両方の上皮性腫瘍を合併することがある。リンチ症候群の臨床所見に注意すること ([NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」](#)を参照)。特定の組織型の非上皮性卵巣癌および卵巣腫瘍が他のまれな症候群に合併することもある。例えば、輪状細管を伴う性索間質性腫瘍とボイツ-ジェガース症候群の関連やセルトリ-ライディッヒ腫瘍と DICER1 関連疾患の関連などがある。

^d 転移性前立腺癌は、生検および/または画像検査で証明され、遠隔転移および regional bed または領域リンパ節を含むものである。生化学的再発ではない。

^e 2 つの原発性乳癌には、同時性または異時性の両側性 (対側) 乳癌ならびに明らかに異なる複数の同側原発性乳癌を含める。

^f 近親者には、第一度、第二度、第三度の近親者が含まれる ([BR/OV-B を参照](#))。

^g 可能であれば、家系内発症者の遺伝学的検査を最初に行うべきである。

^h 皮膚症状については [COWD-1 を参照のこと](#)。

ⁱ 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の微妙な差異の詳細については、[BR/OV-A を参照のこと](#)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

評価項目

遺伝学的検査^k

患者のニーズと懸念：

- ・利益、リスク、限界を含めた、癌リスクに関する遺伝学的検査の知識
- ・家族性癌のリスク評価の目標

詳細な家族歴：

- ・3世代を含む広範な家系（特に癌の診断を受けた個人に近い近親者）
（[BR/OV-Bを参照](#)）
- ・癌の種類、両側性、診断時の年齢
- ・化学予防またはリスク低減手術の既往歴
- ・必要に応じて医療記録、特に患者および近親者の遺伝学的検査の結果と原発癌の病理報告書

詳細な病歴および手術歴：

- ・癌の既往歴（例えば、年齢、組織型、側性）
- ・発癌物質曝露（放射線治療歴など）
- ・妊娠・分娩歴
- ・ホルモンまたは経口避妊薬の使用
- ・過去の乳房生検および病理学的検査の結果
- ・両側卵管卵巣摘出術の既往歴

集中的な身体診察（習熟した医師が行う）：

- ・カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群（PHTS）特異的：
 - ▶ 口腔粘膜を含む皮膚^j
 - ▶ 頭囲
 - ▶ 甲状腺（触診で腫大または結節）

以下に標的を絞った検査基準を参照
[BRCA関連乳癌・卵巣癌症候群（BRCA-1）](#)

[リ-フラウメニ症候群（LIFR-1）](#)

[カウデン症候群/PHTS（COWD-1）](#)

[Multi-gene testing（GENE-1）を参照](#)

^j カウデン症候群の皮膚症状については[COWD-1](#)を、また PJS の皮膚症状については[NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」](#)を参照のこと。

^k 症例によっては、検査を開始する上で単一遺伝子検査過程よりも multi-gene testing の方が望ましい方法となる場合がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

癌リスク評価およびカウンセリングの原則

- 遺伝学的検査を提案する際（検査前カウンセリング）と検査結果の判明後（検査後カウンセリング）に癌リスク評価と遺伝カウンセリングを行うことが強く推奨される¹⁻⁵。患者のカウンセリングでは、遺伝カウンセラー、遺伝専門医、腫瘍専門医、外科医、腫瘍専門看護師、または癌遺伝学の専門知識と経験を有するその他の医療専門職が早期に関与するべきである。

• 検査前カウンセリングには以下を含める： ▶ 包括的な家族歴の収集 ◇ 家族歴を評価する際、対象とする近親者には各家系の第一度、第二度および第三度近親者を含めることに留意する（BR/OV-Bを参照） ▶ 患者の癌リスクの評価 ▶ 鑑別診断リストの作成と遺伝形式、浸透率、様々な表現度、遺伝的多様性の可能性に関する患者教育 ▶ 可能性のある検査結果（陽性「病的、病的である可能性が高い」、陰性、不確定など）に対する患者の準備とインフォームドコンセントの取得	• 検査後カウンセリングには以下に関する話し合いを含める： ▶ 検査結果とその意義および影響、ならびに推奨される医学的管理の選択肢 ▶ 癌の既往歴及び家族歴と関連させた結果の解釈 ▶ リスクのある近親者への情報提供および検査 ▶ 疾患別の支援団体および調査研究などの利用可能な資源
---	--

遺伝学的検査に関する考慮事項

- 検査結果が検査を受けた個人やリスクのある近親者の医学的管理に影響を及ぼす場合は、適切な高リスクの個人での検査を考慮すべきである。結果を適切に解釈することのできる環境で行うべきである¹。
- これらの基準に関連して病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が検出される確率は家系の構成に応じて変動する。家系内で45歳以上まで生存した女性の第一度または第二度近親者が2人を下回る場合など、家族歴/構成が不明または限られる個人では、家系内の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が検出される確率が過小に推定される可能性がある。発症していない女性の近親者が多数いる家系では、病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の検出確率は非常に低く推定されることがある。
- 同種骨髄移植を受けた患者では、ドナーDNAの混入によって検査結果の信頼性が損なわれるため、他の技術が利用可能になるまで、血液または口腔粘膜検体を用いた分子遺伝学的検査は控えるべきである。入手可能であれば、培養線維芽細胞からDNAを抽出すべきである。この方法によるDNAの入手が不可能な場合は、口腔粘膜検体の使用を考慮してもよいが、ドナーDNA混入のリスクがある。
- 包括的な遺伝学的検査には、全塩基配列決定と大領域遺伝子再構成の検査が含まれる。臨床的に受け入れられているか妥当性が確認された営利組織または学術機関の検査室で検査を行うことが推奨される。[BR/OV-A 3 of 3を参照](#)のこと。
- 18歳未満の小児では、その結果が医学的管理に影響を及ぼさないと考えられる場合、一般に遺伝学的検査は推奨されない⁶。
- 病的である可能性が高いバリエーションは、しばしば病的バリエーションと同様に取り扱われる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

続く

癌リスク評価およびカウンセリングの原則

遺伝学的検査のアプローチ

- 癌に対する感受性を高める特定の遺伝性症候群と強く関連する癌が複数の近親者に認められる場合は、診断年齢が最も低い個人、両側病変を有する個人、複数の原発癌を有する個人、その症候群と関連する他の癌を有する個人、または発端者/患者に最も近い個人の検査を最初に考慮する。問題の症候群の主要な特徴である癌を発症して生存している近親者が1人もいない場合は、問題の遺伝子に関連すると考えられている他の癌（例えば、*BRCA1/2* での前立腺癌または肺癌）を発症した第一度または第二度近親者の検査を考慮する。
- 発症例がない場合は、未発症の家系員の検査を考慮すべきである。検査結果を解釈する上での重大な限界について話し合うべきである。
- 病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が発見されない場合、遺伝学的評価の専門家への紹介を考慮する（まだ紹介していない場合）；他の遺伝性腫瘍症候群の検査が適切な場合がある。臨床で遺伝学的検査を利用できる乳癌・卵巣癌リスクと関連する他の遺伝子の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) に関する更なる情報については、[GENE-1](#)を参照のこと。
- 意義不明のバリエーションについては、臨床的な目的で近親者の検査を行ってはならない。臨床検査室または症例登録を通じたバリエーションの再分類プログラムなど、バリエーションの機能的影響を解明することを目的とする研究への紹介を考慮する。

近親者のリスク

- 近親者の遺伝性癌リスクの可能性、リスク評価の選択肢および管理について助言する。
- 遺伝カウンセリングとリスクのある近親者の遺伝学的検査を考慮することを勧める。

妊娠に関する選択肢

- 生殖年齢の患者には、着床前遺伝子診断を含めた出生前診断や生殖補助医療の選択肢について助言する。話し合いには、これらの技術の既知のリスク、限界、利益も含めること。詳細は[考察](#)を参照のこと。
- *BRCA2* や *ATM*、遺伝子パネルに含まれるその他特定の遺伝子の両アレルにおける病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が、まれな常染色体劣性疾患に関連している場合がある。そのため、妊娠に関する意思決定やリスクの評価および管理のために有用な情報が得られそうであれば、それらの遺伝子について、パートナーに対する同遺伝子の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保因者検査が考慮されるであろう⁷。

¹Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol 2015;33:3660-3667.

²Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, Burnett B, Tillmanns T. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. J Genet Couns 2013;22:155-163.

³American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology; ACOG Committee on Genetics; Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 2009;113:957-966.

⁴Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL; SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol 2015;136:3-7.

⁵Weitzel JN, Blazer KR, Macdonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the art and future directions in the era of personalized medicine. CA Cancer J Clin 2011;61:327-359.

⁶Committee on Bioethics; Committee on Genetics, and American College of Medical Genetics and; Genomic Social; Ethical; Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. Pediatrics 2013;131:620-622.

⁷Offit K, Levrin O, Mullaney B, et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. J Natl Cancer Inst 2003;95:1548-1551.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

癌リスク評価およびカウンセリングの原則

遺伝学的検査の情報源の評価

医学的管理のために何らかの生殖細胞系列所見を用いる前に、その生殖細胞系列所見が検査を指示した医療従事者に対して直接報告できる認定を米国病理学会（CAP）および Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）から受けている検査室によって得られたものか否かの確認を得ることが重要である。一部の州（ニューヨーク州）には追加の報告要件がある。下記の様々なデータ元によって病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）である可能性のあるバリエーションが同定された場合は、適切な認定を受けた検査室による生殖細胞系列の確認検査が推奨される：

- 消費者に直接販売される（direct-to-consumer）祖先や健康に関するサービスから得られた情報：
 - ▶ 祖先（およびときに健康）に関する情報を提供する企業は、典型的には臨床使用について妥当性が検証されていないマイクロアレイベースの SNP 検査を用いている。そのような企業によって提供された生データを解釈するために、消費者が第三者のソフトウェアアプリケーションを用いることができる。しかし、生データおよび第三者のソフトウェアは、このようなサービスが品質管理プロセスの対象になっていないため、医学的管理に適切な情報を提供しているとはいえず、また最近の調査からエラー率はかなりの数値であることが示唆されている⁸。
- 腫瘍のみのプロファイリングから得られた情報（すなわち、比較になる生殖細胞系列の解析がない）：
 - ▶ 腫瘍のみのプロファイリングを提供する検査室によって報告された病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）は、その発生が体細胞の場合も生殖細胞系列の場合もある。生殖細胞系列の場合は高い信頼度で推定できることがある（例えば、BRCA1/2 における病的 [pathogenic/likely pathogenic] な創始者バリエーション）が、生殖細胞系列由来であることの臨床的疑い（既往歴/家族歴または臨床的特徴 [および一部の症例では病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の頻度] に基づく）が合理的である病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）に対しては確認検査が適応となる。いくつかの遺伝子においては生殖細胞系列の影響を伴う体細胞の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）がよくみられ（例えば、TP53、STK11、PTEN）、臨床的特徴/家族歴の特徴によって病的（pathogenic/likely pathogenic）な生殖細胞系列バリエーションが示唆されない限り、それが生殖細胞系列検査の必要性を示唆することはまれである。
 - ▶ 特定の遺伝子の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が報告されていなくても、その遺伝子の病的（pathogenic/likely pathogenic）な生殖細胞系列バリエーションの可能性は除外されないことに注意すべきである。腫瘍プロファイリングの結果に関係なく、検査ガイドラインを満たす患者に対しては臨床的に適応がある生殖細胞系列検査が適切であることに変わりはない。
- その他のデータ元：
 - ▶ 患者が生殖細胞系列のゲノム解析を含む調査研究に参加していた場合や、本人または近親者に遺伝学的素因の疑いがあるために何らかのゲノム検査を受けていた場合がある。癌リスクと関連する偶然の生殖細胞系列所見は報告されないことがある⁹。その場合、元の報告が適切な認定を受けた検査室によって作成されたものか否か、または確認検査が推奨されるか否かを確立するために、その所見を遺伝学の専門家および/または報告を行った検査室が再検討するべきである。

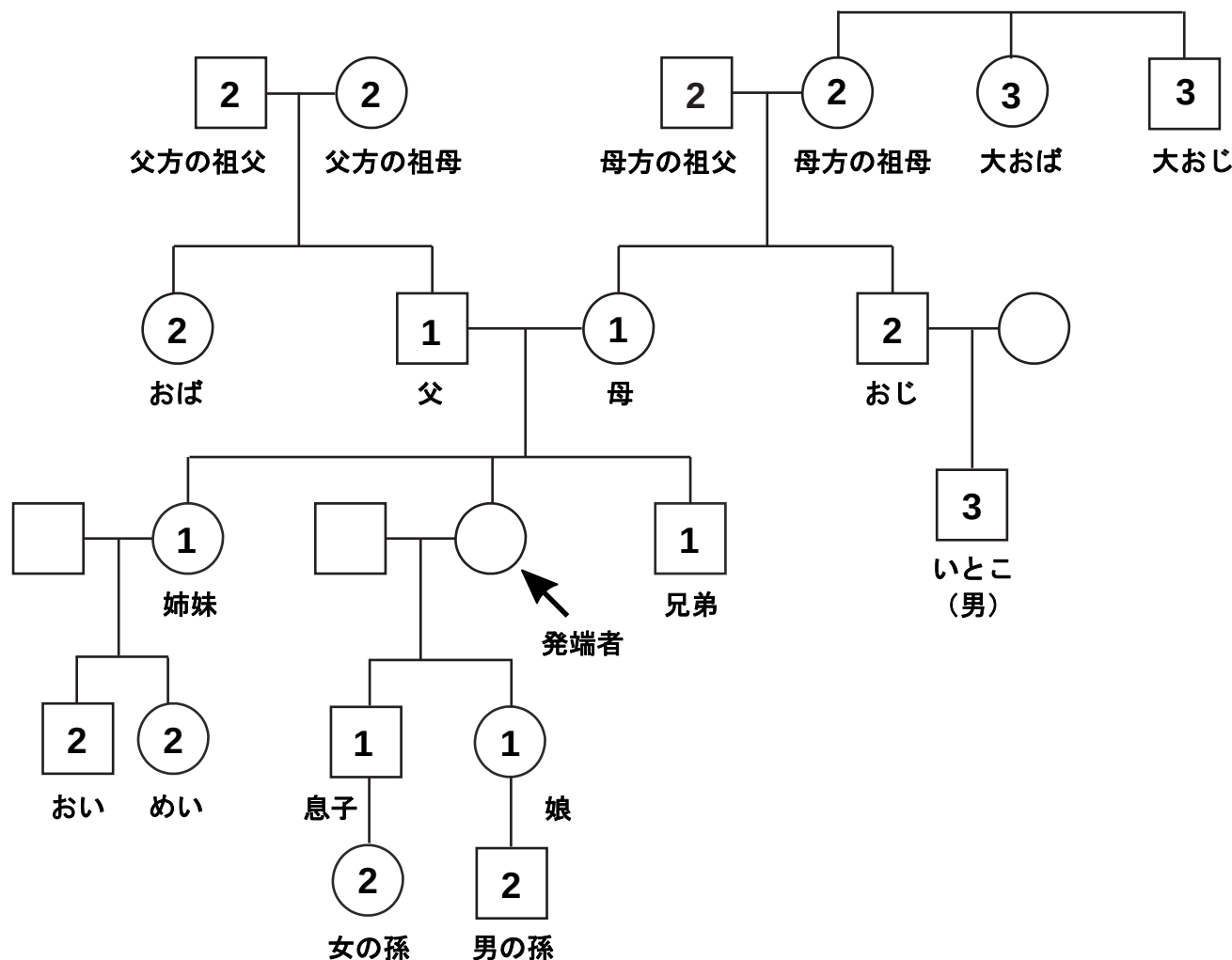
⁸Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Genet Med 2018 Mar 22. [Epub ahead of print]

⁹Green R, Berg J, Grody W, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med 2013;15:565-574.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

家系図：発端者の第一度、第二度、第三度近親者^a



^a 第一度近親者：親、兄弟姉妹、子

第二度近親者：祖父母、おじ、おば、おい、めい、孫、片親の異なる兄弟姉妹

第三度近親者：曾祖父母、大おじ、大おば、ひ孫、いとこ、片親の異なるおじ/おば

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

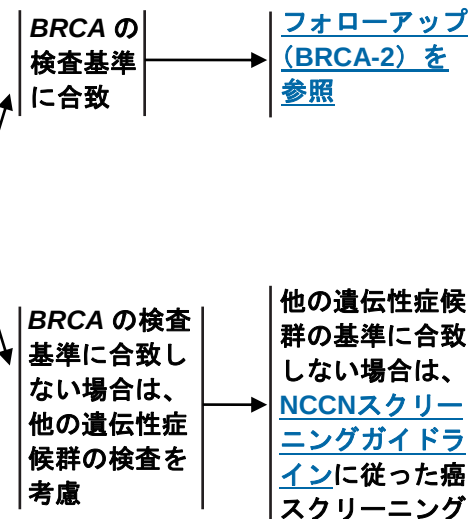
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

BRCA1/2 の検査基準^{a,b}

これらの基準に1つでも該当する場合は、さらに個別化したリスク評価、遺伝カウンセリング、しばしば遺伝学的検査と管理が必要となる。癌の診断を受けていない個人の検査は、家系内の患者で検査を行えない場合にのみ考慮すべきである。

- 既知の BRCA1/2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) (研究目的の検査でみつかったバリエーションを含む^b) がある家系の血縁者
- 乳癌の既往歴^c + 以下のうち 1 つ以上に該当:
 - ▶ 45 歳以下での診断
 - ▶ 46~50 歳での診断、かつ:
 - ◇ 年齢を問わない更なる原発性乳癌がある^d
 - ◇ 年齢を問わない近親者^e に乳癌患者がいる
 - ◇ 近親者^e に高悪性度 (グリソンスコア ≥ 7) 前立腺癌患者が 1 人以上いる
 - ◇ 家族歴が不明または限られている^a
 - ▶ 60 歳以下での診断:
 - ◇ トリプルネガティブ乳癌
 - ▶ 本人の診断年齢にかかわらず:
 - ◇ 近親者^e に以下の患者が 1 人以上いる:
 - 50 歳以下で診断された乳癌; または
 - 卵巣癌^f; または
 - 男性乳癌; または
 - 転移性前立腺癌^g; または
 - 膀胱癌
 - ◇ 本人および/または近親者に年齢を問わない更なる 2 つの乳癌の診断^d
 - ▶ アッシュケナージ系ユダヤ人家系^h
- 卵巣癌^f の既往歴

- 男性乳癌の既往歴
- 膀胱ⁱ の既往歴
- 転移性前立腺癌^g の既往歴
- 年齢を問わず高悪性度前立腺癌 (グリソンスコア ≥ 7) の既往歴かつ
 - ▶ 近親者^e に年齢を問わない卵巣癌、膀胱、または転移性前立腺癌^g もしくは 50 歳未満の乳癌患者が 1 人以上いる; または
 - ▶ 近親者^e に年齢を問わない乳癌または前立腺癌 (悪性度を問わない) 患者が 2 人以上いる; または
 - ▶ アッシュケナージ系ユダヤ人家系^h
- 腫瘍の種類を問わず (生殖細胞系列バリエーションの解析を行わない) 腫瘍プロファイリングで検出された BRCA1/2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic)
- 家族歴にかかわらず、一部の BRCA 関連癌患者では分子標的療法への適格性を判定する遺伝学的検査が有益となる可能性がある^j
- 他の基準を満たさないが、上記の基準のいずれかを満たす第一度または第二度近親者^{e,k} が 1 人以上いる個人。未発症者の検査結果を解釈する上での重大な限界について話し合うべきである。



^a 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の微妙な差異の詳細については、[BR/OV-Aを参照のこと](#)。

^b 近親度を問わない。

^c 本ガイドラインの目的を考慮して、浸潤性および非浸潤性乳管癌も含める。

^d 2つの原発性乳癌には、同時性または異時性の両側性 (対側) 乳癌ならびに明らかに異なる複数の同側原発性乳癌を含める。

^e 近親者には、一方の家系の第一度、第二度、第三度の近親者が含まれる ([BR/OV-Bを参照](#))。

^f 卵管癌および原発性腹膜癌を含む。BRCA 関連卵巣癌には粘液性以外の上皮性の組織型との関連が認められる。リンチ症候群は非粘液性と粘液性両方の上皮性腫瘍を合併することがある。リンチ症候群の臨床所見に注意すること ([NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」](#)を参照)。特定の組織型の非上皮性卵巣癌および卵巣腫瘍が他のまれな症候群に合併することもある。例えば、輪状細管を伴う性索間質性腫瘍とポイツ-ジェガース症候群の関連やセルトリ-ライディッヒ腫瘍と DICER1 関連疾患の関連などがある。

^g 転移性前立腺癌は、生検および/または画像検査で証明され、遠隔転移および regional bed または領域リンパ節を含むものである。生化学的再発ではない。

^h アッシュケナージ系ユダヤ人に特異的な病的 (pathogenic/likely pathogenic) な創始者バリエーションの検査を最初に実施すること。祖先に非アッシュケナージ系ユダヤ人も含まれているか、他の BRCA 関連の基準を満たしている場合は、multi-gene testing を考慮してもよい。他の集団でも病的 (pathogenic/likely pathogenic) な創始者バリエーションが存在する。

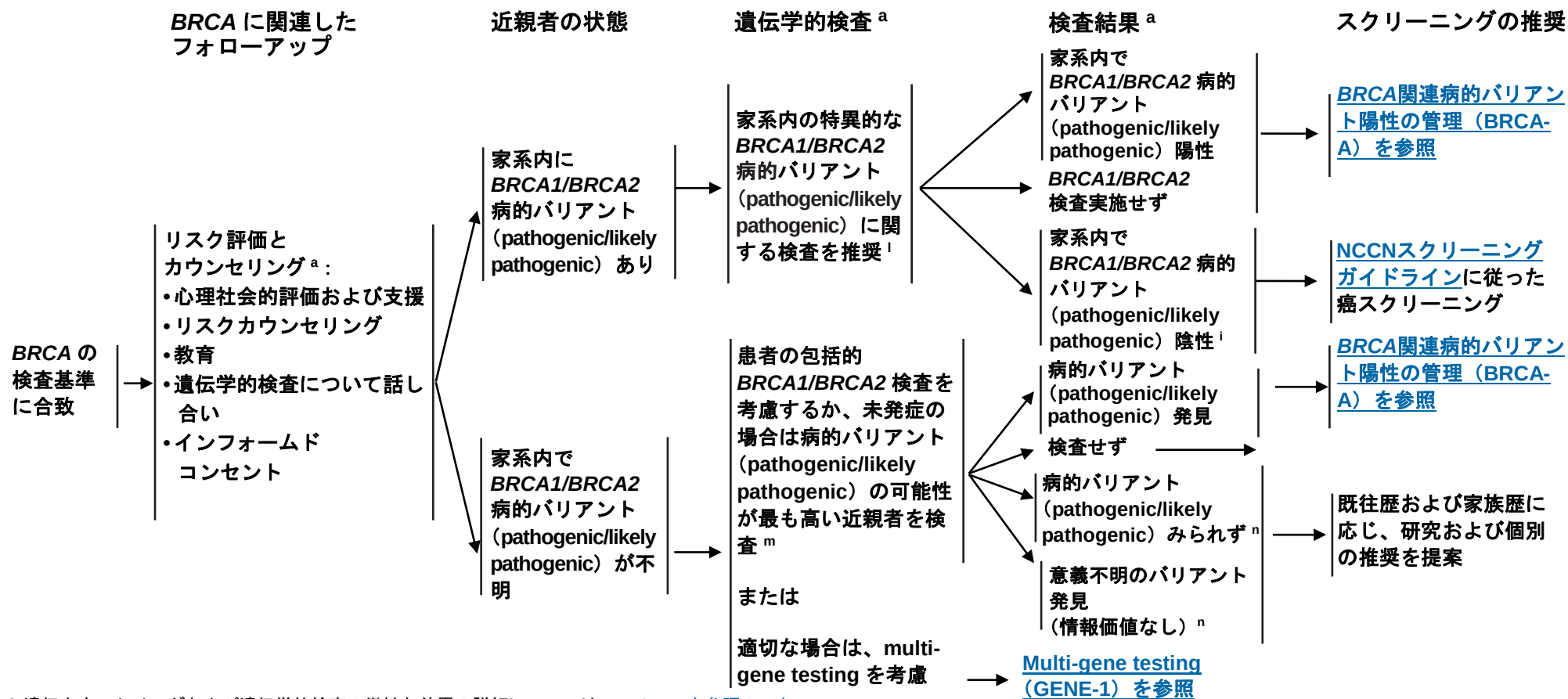
ⁱ 選択されていない膀胱腺癌患者のうち約 2~5% で BRCA1/2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が認められる。しかし、この疾患は致死率が高いため、将来的に近親者における発症者を検査できない可能性がある。そのため、診断後速やかに患者の検査を行うことが、その家族にとって有益となる可能性がある。さらに、集積しつつあるエビデンスから、BRCA1/2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が同定されれば膀胱癌患者に対する分子標的療法の使用が指示される可能性が示唆されている ([NCCN 膀胱癌ガイドラインを参照](#))。 (Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. J Clin Oncol 2015;33:3124-3129. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. J Clin Oncol 2017;35:3382-3390.)

^j 例えば、卵巣癌および HER2 陰性転移乳癌に対する PARP 阻害薬; 前立腺癌に対するプラチナ製剤による治療。詳細については関連する NCCN 治療ガイドラインを参照のこと (例、[NCCN 乳癌ガイドライン](#); [NCCN 前立腺癌ガイドライン](#))。

^k 2 人の男性近親者を介している場合 (例、父方の祖父の母または姉妹)、第三度近親者の患者にまで広がってもよい。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。



^a 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の微妙な差異の詳細については、BR/OV-Aを参照のこと。

^l アッシュケナージ系ユダヤ人家系の場合は、家系内の特異的な病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) に加えて、3つすべての病的 (pathogenic/likely pathogenic) な創始者バリエーションの検査も実施する。既知の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) がいない一方の家系にも癌の有意な家族歴がある場合は、更なる検査が適応となることがある。

^m 家系内の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が不明なアッシュケナージ系ユダヤ人では、患者および未発症者にいずれでも、3つのよくみられる病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を最初に検査する。3つの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が陰性であり、かつ祖先に非アッシュケナージ系ユダヤ人も含まれているか、他のBRCA関連の基準に合致する場合は、multi-gene testingを考慮してもよい。家系内の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が不明でアッシュケナージ系ユダヤ人ではない個人に検査を行う場合は、患者と未発症者のいずれであっても、包括的遺伝学的検査が検査法となる。

ⁿ 病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が検出されない場合は、病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) および/またはリ-フラウメニ症候群 (LIFR-1) やカウデン症候群 (COWD-1) など他の遺伝性乳癌/卵巣癌症候群を有している可能性が次に高い別の近親者の検査か、もしくは multi-gene testing (GENE-1) を考慮すること。臨床で遺伝学的検査を利用できる乳癌・卵巣癌リスクと関連する他の遺伝子の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) に関する更なる情報については、GENE-2を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

BRCA 病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) 陽性例の管理

女性

- 18 歳から、breast awareness¹を開始する。
 - 25 歳から、6～12 カ月毎²の間診・視触診を開始する。
 - 乳房スクリーニング^{3,4}
 - ▶ 25 歳から 29 歳までは、乳房造影 MRI による年 1 回のスクリーニング^{5,6}（または MRI が利用できない場合のみトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィ）、もしくは 30 歳未満で乳癌と診断された近親者がいる場合は家族歴に基づいて個別化する。
 - ▶ 30 歳から 75 歳までは、トモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィおよび乳房造影 MRI⁵によるスクリーニングを行う。
 - ▶ 75 歳以降の管理は個別に検討すべきである。
 - ▶ BRCA の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) を有し、乳癌の治療を受けたが両側乳房切除術は受けていない女性では、上記の通り年 1 回のマンモグラフィおよび乳房 MRI によるスクリーニングを継続すべきである。
 - リスク低減乳房切除術の選択について話し合う。
 - ▶ カウンセリングには、リスク低減効果、再建の選択肢およびリスクに関する話し合いを含めるべきである。さらに、家族歴ならびにその年齢以降の乳癌発症リスクおよび期待される平均余命について、カウンセリングで考慮すべきである。
 - リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO)⁷は、典型的には 35～40 歳で最後の出産が終了し次第施行することが推奨される。BRCA2 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者では卵巣癌の発症年齢が BRCA1 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者より平均で 8～10 年高いため、家系内の卵巣癌患者の診断年齢のために予防的手術を考慮する年齢を引き下げる必要がない限り、BRCA2 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者において卵巣癌リスクを管理するための RRSO を 40～45 歳まで延期することは妥当である。[NCCN 卵巣癌ガイドライン](#)の「手術の原則」の「リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) のプロトコル」を参照のこと。
 - ▶ カウンセリングでは、生殖に関する希望、癌リスクの程度、乳癌と卵巣癌に対するリスク低減効果、更年期障害の管理と可能な短期ホルモン補充療法、ならびに関連する医学的問題について話し合う。
 - ▶ 卵管のみの摘出術 (salpingectomy) はリスク低減における標準治療ではないが、interval salpingectomy と delayed oophorectomy の臨床試験が進行中である。リスク低減卵管摘出術に関する懸念は、施行後もなお卵巣癌の発生リスクが残るということである。さらに、閉経前女性では卵巣摘出術により乳癌の発生リスクが低下するようであるが、そのリスク低下の大きさは不明で、遺伝子毎に異なる可能性がある。
 - 限られたデータではあるが、BRCA1 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) を有する女性において子宮体部漿液性癌のリスクがわずかに高まる可能性が示唆されている。これらの知見の臨床的な意義は不明である。BRCA 集団における子宮体部漿液性癌のリスクについて更なる評価を行う必要がある。BRCA1 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) を有する女性に対する RRSO の際には、医療従事者および患者は同時に行う子宮摘出術のリスクと利益について手術前に話し合うべきである。
 - リスク低減乳房切除術および/または卵管卵巣摘出術を受けることの心理社会的側面、社会的側面、生活の質に関する側面に言及する。
 - RRSO を選択しなかった患者については、そのベネフィットは不明であるものの、卵巣癌スクリーニングとして血清 CA-125 検査と経膈超音波検査の併用を医師の判断で 30～35 歳から考慮してもよい。
 - リスクと利益の話し合いを含め、乳癌と卵巣癌に対する選択肢としてのリスク低減薬を考慮する（詳細は[考察を参照](#)）。
- ([NCCN 乳癌リスク低減ガイドラインを参照](#))。
- 可能であれば、画像診断やスクリーニングを検討する（新しい画像技術やスクリーニング間隔の短縮など）臨床試験への参加を考慮する。[脚注は次ページを参照 \(BRCA-A 2 of 2\)](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

BRCA 病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）陽性例の管理

男性⁸

- 乳房自己検診の訓練と教育を 35 歳から開始する
- 12 ヶ月毎の問診・視触診を 35 歳から開始する
- 45 歳から：[（前立腺癌早期発見ガイドラインを参照）](#)
 - ▶BRCA2 変異保持者に対して前立腺癌スクリーニングを推奨する
 - ▶BRCA1 変異保持者に対して前立腺癌スクリーニングを考慮する

男性および女性

- 癌の徴候と症状に関する教育、特に BRCA 遺伝子の病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）に関連するものについて教育する。
- 臍癌および黒色腫については、具体的なスクリーニングガイドラインが存在しないが、家系内に認められる癌に基づいてスクリーニングを個別化してもよい⁹。

近親者のリスク

- 近親者の遺伝性癌リスクの可能性、リスク評価の選択肢および管理について助言する。
- 遺伝カウンセリングとリスクのある近親者の遺伝学的検査を考慮することを推奨する。

- 1 女性は自身の乳房のことをよく知り、変化があれば迅速に医療従事者に報告するべきである。一貫した定期的な乳房自己検診（BSE）が乳房の自己認識を促進することがある。閉経前女性では、月経の終了時にBSEを行うことで、最も多くの情報を得ることができる。
- 2 問診・視触診と無スクリーニングを比較するランダム化試験は実施されていない。6～12ヶ月毎の問診・視触診を推奨する根拠は中間期乳癌の懸念である。
- 3 画像診断の方法およびスケジュールの妥当性はまだ検討段階にある。Lowry KP, Lee JM, Kong CY, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. Cancer 2012;118:2021-2030.
- 4 Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, et al. Screening MRI in women with a personal history of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2017;108.
- 5 質の高い乳房MRIスクリーニングの基準として、乳房専用コイル、MRIガイド下生検実施能力、乳房MRIに精通した放射線科医、地域的な利用可能性が挙げられる。閉経前女性では、できれば月経周期7～15日目に乳房MRIを実施する。
- 6 病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）の保持者では、放射線曝露の理論的リスクから、乳房MRIが望ましい。
- 7 潜在性の腫瘍が高率でみられるため、卵巣と卵管の検体採取と病理学的検査には特別な注意が必要である（詳細は[考察を参照](#)）。米国病理学会の卵巣癌患者の標本検査プロトコル（[Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Ovary](#)）を参照のこと。所見の治療については[NCCN卵巣癌ガイドライン](#)を参照のこと。
- 8 男性の乳房画像検査を支持するデータはごく限られている。
- 9 黒色腫に関する全身の皮膚および眼の診察と検討中の臍癌プロトコルを考慮する。[International Cancer of the Pancreas Screening Consortium](#)の推奨を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

リ-フラウメニ症候群の検査基準^a

フォローアップ

- 既知の *TP53* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) がある家系の血縁者
- 古典的なリ-フラウメニ症候群 (LFS) の基準^b :
 - ▶ 以下の組合せ : 45 歳未満で肉腫^cと診断されかつ
第一度近親者が 45 歳未満で癌と診断されかつ
他に同じ家系の第一度または第二度近親者が 45 歳未満で癌、または年齢を問わず肉腫と診断された。
- Chompret 基準^{d,e}
 - ▶ LFS の範囲に含まれる腫瘍 (軟部肉腫、骨肉腫、中枢神経系腫瘍、乳癌、副腎皮質癌など) を 46 歳未満で発症した患者で、かつ 56 歳未満で上記の癌 (発端者が乳癌であった場合は乳癌以外)、または年齢を問わず複数の原発癌を発症した第一度または第二度近親者がいる。
または
 - ▶ 複数の腫瘍 (複数の乳腺腫瘍は除く) を有する患者で、そのうちの 2 つが LFS の範囲に含まれる腫瘍で、最初の癌は 46 歳未満で発症した。
または
 - ▶ 年齢を問わず副腎皮質癌もしくは脈絡叢癌または胎児性退形成型の横紋筋肉腫を発症した患者で、家族歴にかかわらない。
または
 - ▶ 31 歳未満での乳癌

LFS の検査
基準に合致^f

フォローアップ
(LIFR-2) を参照

LFS の検査
基準に合致し
ない場合は、
状況に応じて
他の遺伝性症
候群の検査を
考慮

既往歴および
家族歴に従った
個別の推奨

^a 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の微妙な差異の詳細については、[BR/OV-A を参照のこと](#)。

^b Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988;48:5358-5362.

^c 現在までに、*TP53* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者におけるユーイング肉腫、GIST、デスモイド腫瘍または血管肉腫の発生は報告されていない。

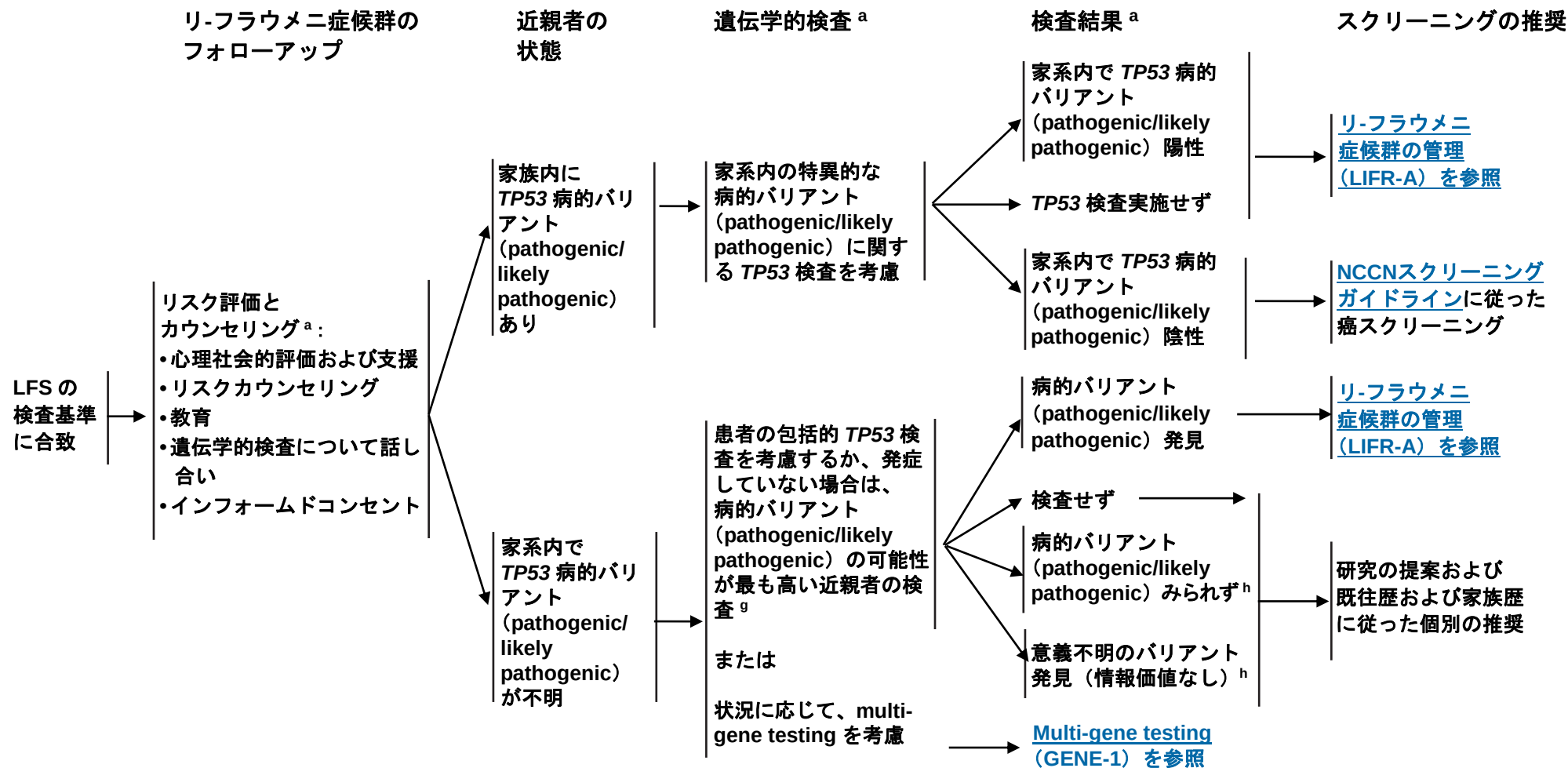
^d Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. J Med Genet 2001;38:43-47.

^e Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015;33:2345-2352.

^f *TP53* 検査は単独、*BRCA1/2* 検査および/または他の遺伝子検査と同時、もしくは *BRCA1/2* 検査で陰性となった場合のフォローアップ検査として指示できる。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。



^a 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の微妙な差異の詳細については、[BR/OV-Aを参照のこと](#)。

^g 最も低い診断年齢、両側性疾患、複数の原発癌、45歳未満での肉腫。

^h 病的バリアント (pathogenic/likely pathogenic) が検出されない場合は、病的バリアント (pathogenic/likely pathogenic) および/またはBRCA関連症候群 ([BRCA-1](#))、カウデン症候群 ([COWD-1](#))、constitutional mismatch repair-deficiency (CMMRD) 症候群など他の遺伝性乳癌/卵巣癌症候群を有している可能性が次に高い別の近親者の検査か、もしくは multi-gene testing ([GENE-1](#)) を考慮すること。臨床で遺伝学的検査を利用できる乳癌・卵巣癌リスクと関連する他の遺伝子の病的バリアント (pathogenic/likely pathogenic) に関する更なる情報については、[GENE-2](#)を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

成人におけるリ-フラウメニ症候群の管理

女性の乳癌リスク

- 18 歳から、breast awareness¹を開始する。
- 20 歳から、6～12 ヶ月毎の問診・視触診を開始する²。
- 乳房スクリーニング
 - ▶ 20 歳から 29 歳までは²、乳房造影 MRI による年 1 回のスクリーニング^{3,4}
 - ▶ 30 歳から 75 歳までは、乳房造影 MRI による年 1 回のスクリーニング³およびトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィ
 - ▶ 75 歳以降の管理は個別に検討すべきである。
 - ▶ TP53 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有し、乳癌の治療を受けたが両側乳房切除術は受けていない女性では、上記の通り年 1 回の乳房 MRI およびマンモグラフィによるスクリーニングを継続すべきである。
- リスク低減乳房切除術の選択について話し合い、
 - ▶ カウンセリングには、リスク低減効果、再建の選択肢およびリスクに関する話し合いを含めるべきである。さらに、家族性ならびにその年齢以降の乳癌発症リスクおよび期待される平均余命について、カウンセリングで考慮すべきである。
- リスク低減乳房切除術を受けることの心理社会的、社会的、生活の質的側面に対処する。

その他の癌リスク

- がんサバイバーでは、まれな癌および二次性悪性腫瘍を強く疑った上で神経学的検査を含む包括的な身体診察を 6～12 ヶ月毎に行う。
- 25 歳から、または家系内で最も低い大腸癌診断年齢の 5 年前 (いずれか早い方) から、2～5 年毎の大腸内視鏡検査および上部消化管内視鏡検査を開始する。
- 18 歳から、年 1 回の皮膚科診察を行う。
- 年 1 回の全身 MRI^{5,6,7} (カテゴリー 2B)
- 全身 MRI の一部としてまたは別の検査として、年 1 回の頻度で脳 MRI (カテゴリー 2B) を施行してもよい。

¹ 女性は自身の乳房のことをよく知り、変化があれば迅速に医療従事者に報告するべきである。一貫した定期的な乳房自己検診 (BSE) が乳房の自己認識を促進することがある。閉経前女性では、月経の終了時に BSE を行うことで、最も多くの情報を得ることができる。

² または、家系内で最も低い乳癌診断年齢が 20 歳未満の場合はその年齢。

³ 高解像度乳房 MRI の限界として、乳房専用コイルの必要性、MRI ガイド下生検実施能力、乳房 MRI に精通した放射線科医、地域的な利用可能性が挙げられる。閉経前女性では、できれば月経周期 7～15 日目に乳房 MRI を実施する。

⁴ または MRI が利用できない場合にはトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィ。病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者では、放射線曝露のリスクに関する懸念のため、乳房 MRI が望ましい。

⁵ 全身 MRI は一様に利用可能というわけではない。全身 MRI を利用できない場合、LFS 患者には臨床試験への参加を勧めるか、あるいは代替の包括的な画像検査法を考慮する。生化学検査によるスクリーニングや造血管腫瘍に対する定期的血液検査によるスクリーニングなど、スクリーニングの他の要素がプロトコルの一部として評価されている。

⁶ Ballinger, M, Best A, Mai P, et al. Baseline surveillance in Li-Fraumeni syndrome using whole-body magnetic resonance imaging. JAMA Oncol 2017;3:1634-1639.

⁷ 全身 MRI によるスクリーニングは、実行可能かつ古典型 LFS の家系における癌の早期発見について有用である可能性があることが広く証明されているが、偽陽性所見の検出および癌の過剰診断につながる可能性がある。さらに、LFS の古典的な家族歴がなく TP53 の病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションを有する人ではスクリーニングの有用性が評価されておらず、このような人は multi-gene パネル検査で同定されることが増えている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、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推奨される。

[続く](#)

成人におけるリ-フラウメニ症候群の管理

LFS の管理のその他の側面

- LFS のスクリーニングおよび管理は複雑であり、LFS 患者は本症候群の管理経験が豊富な医療機関にてフォローアップを受けることが望ましい。
- 更なる原発腫瘍の発生リスクが顕著であるため、LFS のがんサバイバーで過去の腫瘍による予後が良好な患者には、スクリーニングを考慮してもよい。
- LFS と関連する多くの癌に対するスクリーニングの限界について言及する。
- 小児科医に患者の家族における小児癌のリスクを知らせるべきであり、小児科医は LFS の小児に対するスクリーニングの推奨を検討すべきである⁸。
- 癌に対する治療目的の放射線照射は可能であれば避けるべきであり、診断目的の放射線照射は、診断精度が損なわれない範囲で可能な限り少量に抑えるべきである。
- 癌の家族歴に基づいて更なるサーベイランスを行う。
- 癌の徴候と症状について教育を行う。
- LFS の複合的な管理の心理社会的側面、社会的側面および生活の質に関する側面に言及する。

生殖に関する選択肢

- 生殖年齢の患者には、出生前診断や着床前遺伝子診断を含む生殖補助医療について助言する。ただし、これらの技術の既知のリスク、限界、利益などについて話し合うこと。詳細は[考察を参照](#)のこと。

近親者のリスク

- 近親者の遺伝性癌リスクの可能性、リスク評価の選択肢および管理について助言する。
- 遺伝カウンセリングとリスクのある近親者の遺伝学的検査を考慮することを勧める。

⁸ LFS の小児患者の管理に関する更なる情報については、以下を参照のこと : Kratz C, Achatz M, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017;23:e38-e45 and Greer M, Voss S, States L. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. Clin Cancer Res 2017;23:e6-e13.

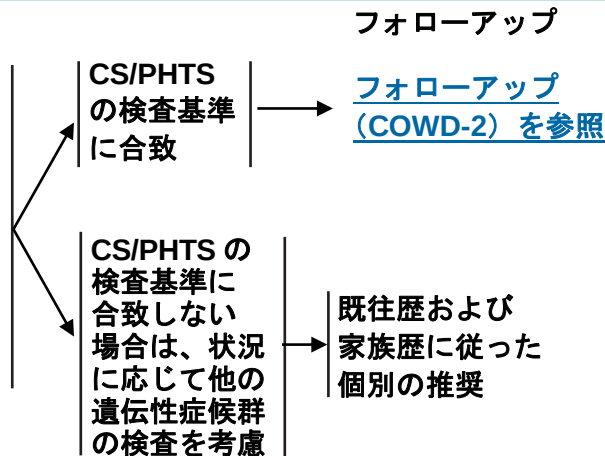
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

カウデン症候群 (CS) /PTEN 過誤腫症候群 (PHTS) の検査基準 a-d

- PTEN の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が既知の家系の血縁者
- バナヤン-ライリー-ルバルカバ症候群 (BRRS) の既往歴を有する個人
- CS/PHTS の臨床診断基準^eを満たす個人
- CS/PHTS の臨床診断基準^eを満たさず、以下の既往歴を有する個人：
 - ▶ 成人レルミット-デューク病 (小脳腫瘍)；または
 - ▶ 自閉症スペクトラム障害と巨頭症；または
 - ▶ 複数の生検で証明された外毛根鞘腫；または
 - ▶ 複数の主要基準 (1つは巨頭症であること)；または
 - ▶ 巨頭症以外の3つの主要基準；または
 - ▶ 1つの主要基準と3つ以上の副次的基準^f；または
 - ▶ 4つ以上の副次的基準

- 検査を実施せずに CS/PHTS または BRRS の臨床診断を受けた近親者のいるリスクのある人
 - ▶ リスクのある人は以下を有さなければならない：
 - ◇ 主要基準のいずれか1つ、または
 - ◇ 2つの副次的基準



主要基準：

- 乳癌
- 子宮内膜癌
- 甲状腺濾胞癌
- 多発性の消化管過誤腫または神経節腫^g
- 巨頭症 (97%以上：成人女性 58cm、成人男性 60cm)^h
- 陰茎亀頭の斑状色素沈着
- 粘膜皮膚病変ⁱ
 - ▶ 生検で証明された1つの外毛根鞘腫
 - ▶ 複数の掌蹠角化症
 - ▶ 多発性または広範な口腔粘膜乳頭腫症
 - ▶ 複数の顔面皮膚丘疹 (しばしばいぼ状)

副次的基準^j：

- 自閉症スペクトラム障害
- 結腸癌
- 3つ以上の食道 glycogenic acanthosis
- 脂肪腫
- 知的障害 (IQ75 以下)
- 甲状腺癌乳頭癌または甲状腺乳頭癌の濾胞型
- 甲状腺の構造的病変 (例えば、腺腫、小結節、甲状腺腫)
- 腎細胞癌
- 単一の消化管過誤腫または神経節腫
- 精巣脂肪腫症
- 血管異常 (多発性の頭蓋内静脈奇形を含む)

a 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の微妙な差異の詳細については、BR/OV-Aを参照のこと。

b これらは検査基準であり、臨床診断基準はCOWD-3に記載されている。

c 同一の構造/臓器/組織に2つの基準が関与する場合、両方とも基準として含める。

d 現在のエビデンスはPHTS患者におけるSDH (succinate dehydrogenase) 遺伝子の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の検査を支持していない (Am J Hum Genet 2011;88:674-675)。

e Pilarski R, Burt R, Kohlmann W, et al. Cowden syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst 2013;105:1607-1616. COWD-3を参照のこと。

f 乳癌や非髄様性甲状腺癌など複数の主要基準を有するが、巨頭症がない人の場合、主要基準の1つを3つの副次的基準に含めて、検査基準に合致させてもよい。

g PHTS患者ではしばしば複数の種類のポリープがみられるが、腺腫、過形成性ポリープ、その他の組織型が含まれることは比較的少ない。

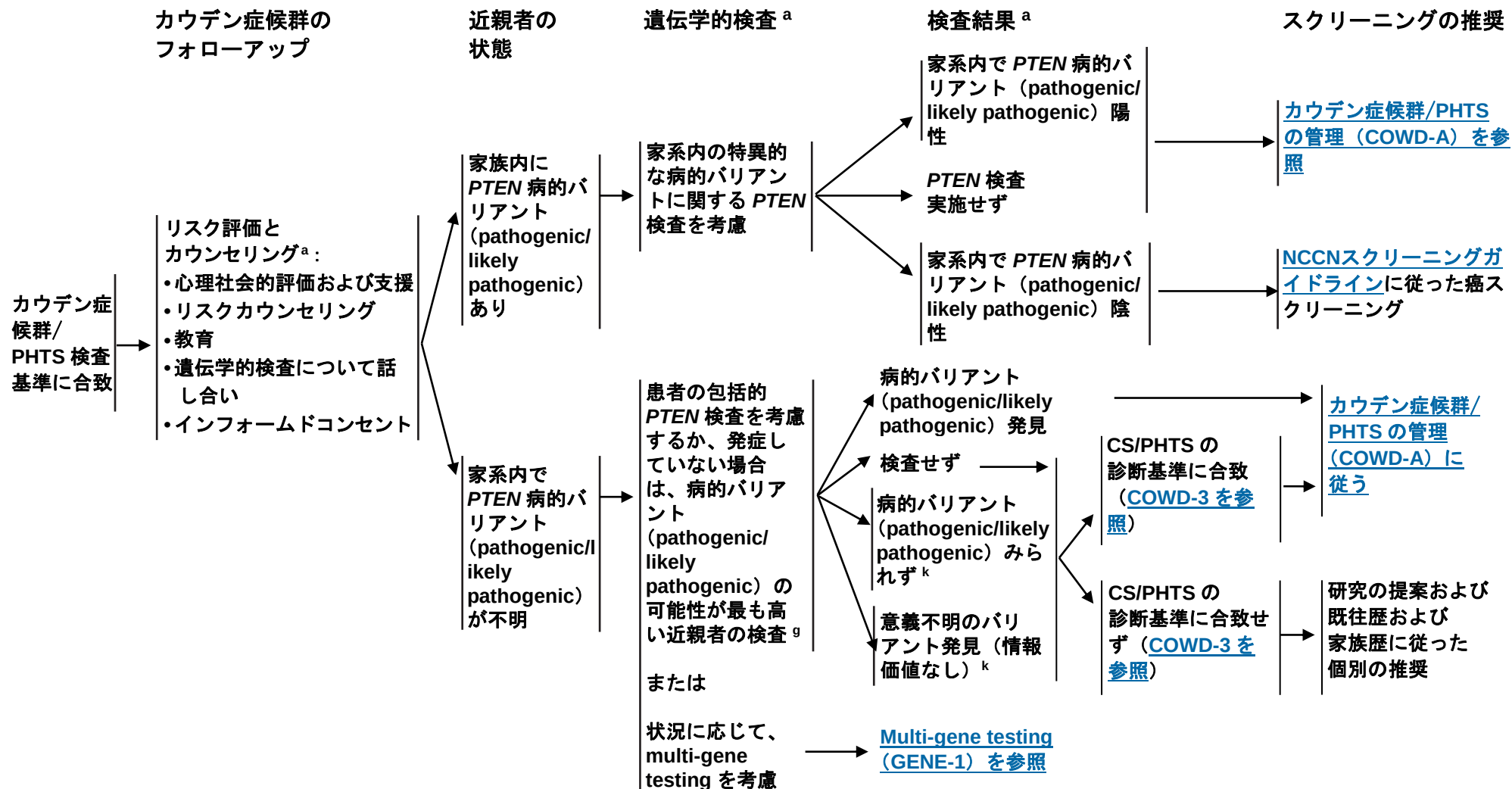
h Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM. Head circumference reference data: Birth to 18 years. Pediatrics 1987;79:706-712.

i 粘膜皮膚病変については、CS/PHTSの主要基準として必要とされるこの種の病変の数や程度を正確に特定するには十分な文献が得られていない。臨床的に判断すべきである。

j 線維嚢胞性乳腺疾患、線維腫、子宮筋腫を検査基準の一部に含めるには文献上のエビデンスが不十分である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。



^a 遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の微妙な差異の詳細については、[BR/OV-Aを参照のこと](#)。

^k 病的バリアント (pathogenic/likely pathogenic) が検出されない場合は、病的バリアント (pathogenic/likely pathogenic) および/またはBRCA関連症候群 ([BRCA-1](#)) やリ-フラウメニ症候群 ([LIFR-1](#)) など他の遺伝性乳癌/卵巣癌症候群を有している可能性が次に高い別の近親者の検査か、もしくはmulti-gene testing ([GENE-1](#)) を考慮すること。臨床で遺伝学的検査を利用できる乳癌・卵巣癌リスクと関連する他の遺伝子の病的バリアント (pathogenic/likely pathogenic) に関する更なる情報については、[GENE-2](#)を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

PTEN 過誤腫症候群 (PHTS) の改定臨床診断基準^e主要基準:

- 乳癌
- 子宮内膜癌 (上皮性)
- 甲状腺癌 (濾胞癌)
- 消化管過誤腫 (神経節腫を含む; 過形成性ポリープは除く; ≥ 3)
- レルミット-デュークロ病 (成人)
- 巨頭症 (97 パーセントイル以上: 女性 58cm、男性 60cm)
- 陰茎亀頭の斑状色素沈着
- 多発性の粘膜皮膚病変 (以下のいずれか):
 - ▶ 多発性外毛根鞘腫 (≥ 3 、少なくとも 1 つが生検で証明されている)
 - ▶ 先端角化症 (3 つ以上の掌蹠角化症性の陥凹および/または先端角化性丘疹)
 - ▶ 粘膜皮膚神経腫 (≥ 3)
 - ▶ 口腔乳頭腫 (特に舌と歯肉)、多発性 (≥ 3) または生検で証明され
たまたは皮膚科医による診断

副次的基準:

- 自閉症スペクトラム障害
- 結腸癌
- 食道 glycogenic acanthosis (≥ 3)
- 脂肪腫 (≥ 3)
- 知的障害 ($IQ \leq 75$)
- 腎細胞癌
- 精巣脂肪腫症
- 甲状腺癌 (乳頭癌または乳頭癌の濾胞亜型)
- 甲状腺の構造的病変 (例えば、腺腫、多結節性甲状腺腫)
- 血管異常 (多発性の頭蓋内静脈奇形を含む)

個人における運用的診断 (以下のいずれか):

1. 3 つ以上の主要基準に該当し、そのうち 1 つが巨頭症、レルミット-デュークロ病または消化管過誤腫である; もしくは
2. 2 つの主要基準と 3 つの副次的基準に該当する。

1 人が PTEN 過誤腫症候群 (PHTS) の改定臨床診断基準を満たすか PTEN の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有する家系における運用的診断:

1. 2 つの主要基準のみまたは 2 つの主要基準と副次的基準に該当する; または
2. 1 つの主要基準と 2 つの副次的基準に該当する; または
3. 3 つの副次的基準に該当する。

^e Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst 2013;105:1607-1616.

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

カウデン症候群/PHTS の管理

女性

- 18 歳から、breast awareness¹を開始する。
- 25 歳から、または家系内で最も低い乳癌発症年齢の 5～10 年前（いずれか早い方）から、6～12 ヶ月毎の間診・視触診を開始する。
- 乳房スクリーニング
 - ▶ 30～35 歳から、または家系内で最も低い乳癌発症年齢の 5～10 年前（いずれか早い方）から、トモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィおよび乳房造影 MRI によるスクリーニングを開始する^{2,3}。
 - ▶ 75 歳以降の管理は個別に検討すべきである。
 - ▶ PTEN の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有し、乳癌の治療を受けたが両側乳房切除術は受けていない女性では、上記の通り年 1 回のマンモグラフィおよび乳房 MRI によるスクリーニングを継続すべきである。
- リスク低減乳房切除術の選択肢について話し合う
 - ▶ カウンセリングには、リスク低減効果、再建の選択肢およびリスクに関する話し合いを含めるべきである。さらに、家族歴ならびにその年齢以降の乳癌発症リスクおよび期待される平均余命について、カウンセリングで考慮すべきである。
- 子宮内膜癌スクリーニング⁴
 - ▶ 患者教育、症状（異常出血など）への迅速な対応を奨励する。月経不順を同定するために月経周期の記録をつけることを患者に奨励する。
 - ▶ 子宮内膜癌が症状に基づき早期に発見されることが多いため、女性に対し異常な子宮出血または閉経後出血の速やかな報告および評価の重要性に関する教育を行うべきである。このような症状の評価には子宮内膜生検を含めるべきである。
 - ▶ 子宮内膜癌スクリーニングは CS/PHTS を有する女性における利益が証明されていない。しかし、子宮内膜生検は診断法として感度および特異度がいずれも非常に高い。1～2 年毎の子宮内膜生検によるスクリーニングを考慮してもよい。
 - ▶ 閉経後女性における子宮内膜癌スクリーニングのための経腔超音波検査は、肯定的な推奨を支持するのに十分な感度も特異度も示されていないが、医師の判断で考慮してもよい。経腔超音波検査は、正常な月経周期を通じた子宮内膜厚の変動幅が広いこと、閉経前女性におけるスクリーニングの手法としては推奨されない。
- 最後の出産が終了した時点で子宮摘出術の選択について話し合い⁵、リスク低減効果、癌リスクの程度、生殖に関する希望について助言する。
- リスク低減乳房切除術および/または子宮摘出術を受けることの心理社会的側面、社会的側面、生活の質に関する側面に言及する。

[続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、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推奨される。

カウデン症候群/PHTS の管理

男性および女性

- 18 歳から、または関連する癌の家系内で最も低い診断年齢の 5 年前（いずれか早い方）から、年 1 回の包括的身体診察を開始し、特に甲状腺診察に注意する。
- 小児を含め、CS/PHTS 診断時から、年 1 回の甲状腺超音波検査を開始する。
- 症状がみられなければ 35 歳から、または 40 歳未満で結腸癌の診断を受けた近親者がいる場合は家系内で最も低い結腸癌診断年齢の 5～10 年前から、大腸内視鏡検査を開始する。大腸内視鏡検査は 5 年毎、または症状のある患者とポリープが発見された患者は、より頻回に施行すべきである。
- 40 歳から腎超音波検査を考慮し、それ以降 1～2 年毎の施行を考慮する。
- 一部の患者では皮膚科での管理が適応となる場合がある。
- 診断時に小児である場合は精神運動能力の評価を考慮し、症状がみられる場合は脳 MRI を考慮する。
- 癌の徴候と症状について教育する。

近親者のリスク

- 近親者の遺伝性癌リスクの可能性、リスク評価の選択肢および管理について助言する。
- 遺伝カウンセリングとリスクのある近親者の遺伝学的検査を考慮することを勧める。

生殖の選択肢

- 生殖年齢の女性には、出生前診断や着床前遺伝子診断を含む生殖補助医療について助言する。ただし、これらの技術の既知のリスク、限界、利益などについて話し合うこと。詳細については[考察を参照](#)のこと。

- 1 女性は自身の乳房のことをよく知り、変化があれば迅速に医療従事者に報告するべきである。一貫した定期的な乳房自己検診（BSE）が乳房の自己認識を促進することがある。閉経前女性では、月経の終了時にBSEを行うことで、最も多くの情報を得ることができる。
- 2 画像診断の方法およびスケジュールの妥当性はまだ検討段階にある。
- 3 高解像度乳房MRIの限界として、乳房専用コイルの必要性、乳房MRIに精通した放射線科医によるMRIガイド下生検実施能力、地域的な利用可能性が挙げられる。閉経前女性では、できれば月経周期7～15日目に乳房MRIを実施する。
- 4 CS/PHTSにおける子宮内膜癌の生涯リスクに関するデータは限られている。サーベイランススクリーニングおよび外科的介入は個別に実施すること。
- 5 卵巣摘出術はCS/PHTS単独では適応とならないが、他の理由で適応となる場合がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

Multi-gene testing

Multi-gene testing の概要

- 最近になって遺伝性の癌に対して multi-gene testing が導入されたことから、リスクのある患者とその近親者の検査に関する臨床的アプローチが急速に変化してきている。次世代シーケンシング技術に基づき、これらの検査では、特定の家族性癌という単一の表現型あるいは複数の表現型に関連する一連の遺伝子を同時に分析する。
- 単一の遺伝性腫瘍症候群を示唆する既往歴または家族歴のある患者は、その特異的症候群の遺伝学的検査により最も適切に管理される。複数の遺伝子が疾患に影響を与えている可能性がある場合には、multi-gene testing の方が効率的ないし費用対効果が高くなる可能性がある。
- ある特定の症候群について検査で陰性（判定不能）とされたが、既往歴と家族歴からは遺伝性の感受性が示唆される個人において、multi-gene testing が、一定の役割を果たす可能性がある。
- 市販の検査間には、分析対象の特異的遺伝子（またバリエーション [多様体] の分類やその他の多くの因子）に違いがあるため、依頼する検査機関と検査パネルの選択が重要となる。
- Multi-gene testing には、浸透率が「不定」（リスクが中等度）の遺伝子が含まれている場合がある^a。このような遺伝子の多くでは、癌リスクの程度に関するデータが限られており、また病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者のリスク管理に関する明確なガイドラインが存在しない。利用できる multi-gene testing に含まれているすべての遺伝子が必ずしも臨床的に actionable であるわけではない。
- 高リスク遺伝子の場合と同じく、中リスクの遺伝子に関連するリスクも、完全にその遺伝子のみによるものではなく、遺伝子/遺伝子間あるいは遺伝子/環境間の相互作用に影響を受けている可能性がある。さらに、ある遺伝子の特定の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が同じ遺伝子の他の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）よりも高いまたは低いリスクをもたらすこともある。このため、既知の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）のみを用いて近親者のリスクを判定することは困難となる場合がある。
- 多くの場合、浸透率が中等度の遺伝子の検査で得られた情報では、リスク管理の内容は家族歴のみに基づくものから変更されない。
- DNA 修復に関与する多くの乳癌感受性遺伝子の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が、まれな常染色体劣性疾患と関連している可能性がある。
- 複数の遺伝子について病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を検査する場合、意義不明のバリエーション（多様体）が発見される確率が高くなる。
- この点を始めとする複数の理由から、遺伝学的検査は遺伝学的な専門知識を背景とする検査前後のカウンセリングとともに提供するのが理想である。

[参考文献](#)
[続く](#)
^a 研究が大きく進展しており、遺伝子バリエーションの保持者には臨床試験や遺伝子登録への参加を勧めるべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

遺伝学的検査の結果に基づく乳癌および卵巣癌の管理 ^{a-e}

ある遺伝子がこの表に掲載されていることは、その遺伝子を浸透率が中等度の遺伝子に対する multi-gene testing に含めることの是非とは無関係である。

遺伝子	乳癌のリスクおよび管理	卵巣癌のリスクおよび管理	その他の癌のリスクおよび管理
ATM	乳癌のリスクを増大させる ・スクリーニング：40 歳からトモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィを施行するとともに、乳房造影 MRI を考慮する ^{f,g} ・RRM：エビデンスが不十分であり、家族歴に基づいて管理する 備考：放射線療法を避けるよう推奨するのに十分なエビデンスはない。子孫における常染色体劣性疾患のリスクに関してカウンセリングを行う。	卵巣癌リスクを増加させる可能性あり、RRSO の推奨についてエビデンスが不十分	膀胱癌または前立腺癌について、不明またはエビデンスが不十分
BARD1	乳癌のリスクを増加させる可能性あり、管理の推奨についてはエビデンスが不十分	卵巣癌リスクについて、不明またはエビデンスが不十分	N/A
BRCA1	乳癌のリスクを増大させる ・ BRCA病的バリエーション陽性例の管理を参照	卵巣癌のリスクを増大させる ・ BRCA病的バリエーション陽性例の管理を参照	前立腺癌 ・ BRCA病的バリエーション陽性例の管理を参照
BRCA2	乳癌のリスクを増大させる ・ BRCA病的バリエーション陽性例の管理を参照	卵巣癌のリスクを増大させる ・ BRCA病的バリエーション陽性例の管理を参照	膀胱癌、前立腺癌、黒色腫 ・ BRCA病的バリエーション陽性例の管理を参照
BRIP1	不明またはエビデンスが不十分 備考：子孫における常染色体劣性疾患のリスクに関してカウンセリングを行う。これまでに得られた研究データによると、BRIP1 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者における卵巣癌の生涯リスクは、リスク低減卵管卵巣摘出術の考慮を正当化するのに十分な水準にあると考えられる。この手術の至適な施行年齢について確実な推奨を示すには、現在のエビデンスでは不十分である。現在の限られたエビデンスによると、45~50 歳前後から、またはより低年齢での卵巣癌発症の家族歴に応じたより早期から、手術に関する話し合いを行うべきである。	卵巣癌のリスクを増大させる ・45~50 歳で RRSO を考慮する	該当なし
CDH1	乳腺小葉癌のリスクを増大させる ・スクリーニング：30 歳からトモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィを施行するとともに、乳房造影 MRI を考慮する ^{f,g} ・RRM：エビデンスが不十分であり、家族歴に基づいて管理する	卵巣癌のリスクを増大させない	びまん性胃癌 ・ NCCN Guidelines for Gastric Cancerを参照

[脚注は GENE-5 を参照](#)

RRM：リスク低減乳房切除術

RRSO：リスク低減卵管卵巣摘出術

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

[続く](#)

遺伝学的検査の結果に基づく乳癌および卵巣癌の管理 a-d

ある遺伝子がこの表に掲載されていることは、その遺伝子を浸透率が中等度の遺伝子に対する multi-gene testing に含めることの是非とは無関係である。

遺伝子	乳癌のリスクおよび管理	卵巣癌のリスクおよび管理	その他の癌のリスクおよび管理
CHEK2	乳癌のリスクを増大させる - スクリーニング：40 歳からトモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィを施行するとともに、乳房造影 MRI を考慮する^{f,g} - RRM：エビデンスが不十分であり、家族歴に基づいて管理する	卵巣癌のリスクを増大させない	結腸癌 NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照
MSH2、 MLH1、 MSH6、 PMS2、 EPCAM	乳癌のリスクについては、不明またはエビデンスが不十分^g 家族歴に基づいて管理する	卵巣癌のリスクを増大させる NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照	結腸癌、子宮悪性腫瘍など NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照
NBN	乳癌のリスクを増大させる - スクリーニング：40 歳からトモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィを施行するとともに、乳房造影 MRI を考慮する^{f,g} - RRM：エビデンスが不十分であり、家族歴に基づいて管理する	卵巣癌のリスクについては、不明またはエビデンスが不十分	不明またはエビデンスが不十分
NF1	乳癌のリスクを増大させる - スクリーニング：30 歳からトモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィを開始し、30~50 歳から乳房造影 MRI を考慮する^{f,g} - RRM：エビデンスが不十分であり、家族歴に基づいて管理する	卵巣癌のリスクを増大させない	- 悪性末梢神経鞘腫瘍、GIST など - 評価および管理については NF1 専門医への紹介が推奨される
備考：現時点で、50 歳以降に乳癌リスクが増大することを示唆したデータはない。スクリーニングに関する推奨は、NF の臨床診断を受けた個人にのみ適用される。乳房神経線維腫の存在による MRI の偽陽性判定の可能性を考慮すること。			

RRM：リスク低減乳房切除術

[脚注は GENE-5 を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

[続く](#)

遺伝学的検査の結果に基づく乳癌および卵巣癌の管理 a-d

ある遺伝子がこの表に掲載されていることは、その遺伝子を浸透率が中等度の遺伝子に対する multi-gene testing に含めることの是非とは無関係である。

遺伝子	乳癌のリスクおよび管理	卵巣癌のリスクおよび管理	その他の癌のリスクおよび管理
PALB2	乳癌のリスクを増大させる - スクリーニング：30 歳からトモシンセシスの併用を考慮した年 1 回のマンモグラフィおよび造影 MRI^{f,g} - RRM：エビデンスが不十分であり、家族歴に基づいて管理する	卵巣癌のリスクについては、不明またはエビデンスが不十分	不明またはエビデンスが不十分
	備考：子孫における常染色体劣性疾患のリスクに関してカウンセリングを行う。		
PTEN	乳癌のリスクを増大させる カウデン症候群の管理を参照	卵巣癌のリスクを増大させない	カウデン症候群の管理を参照
RAD51C	乳癌のリスクについては、不明またはエビデンスが不十分	卵巣癌のリスクを増大させる 45～50 歳で RRSO を考慮	該当なし
	備考：子孫における常染色体劣性疾患のリスクに関してカウンセリングを行う。これまでに得られた研究データによると、RAD51C の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）保持者における卵巣癌の生涯リスクは、RRSO の考慮を正当化するのに十分な水準にあると考えられる。この手術の至適な施行年齢について確実な推奨を示すには、現在のエビデンスでは不十分である。現在の限られたエビデンスによると、45～50 歳前後から、またはより低年齢での卵巣癌発症の家族歴に応じたより早期から、手術に関する話し合いを行うべきである。		
RAD51D	乳癌のリスクについては、不明またはエビデンスが不十分	卵巣癌のリスクを増大させる 45～50 歳で RRSO を考慮	該当なし
	備考：これまでに得られた研究データによると、RAD51D の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）保持者における卵巣癌の生涯リスクは、RRSO の考慮を正当化するのに十分な水準にあると考えられる。この手術の至適な施行年齢について確実な推奨を示すには、現在のエビデンスでは不十分である。現在の限られたエビデンスによると、45～50 歳前後から、またはより低年齢での卵巣癌発症の家族歴に応じたより早期から、手術に関する話し合いを行うべきである。		
STK11	乳癌のリスクを増大させる - スクリーニング：NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照 - RRM：エビデンスが不十分であり、家族歴に基づいて管理する	非上皮性卵巣癌のリスクを増大させる NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照	NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」を参照
TP53	乳癌のリスクを増大させる リ-フラウメニ症候群の管理を参照	卵巣癌のリスクを増大させない	リ-フラウメニ症候群の管理を参照

[脚注は GENE-5 を参照](#)

RRM：リスク低減乳房切除術

RRSO：リスク低減卵管卵巣摘出術

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

Multi-gene testing

参考文献

概括のため

- Bombard Y, Robson M, Offit K. Revealing the incidentalome when targeting the tumor genome. JAMA 2013;310:795-796.
- Walsh T, Lee MK, Casadei S, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci 2010;107:12629-12633.
- Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA 2006;295:1379-1388.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci 2011;108:18032-18037.
- Rainville IR, Rana HQ. Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. Curr Oncol Rep 2014;16:371.
- Cragun D, et al. Panel-based testing for inherited colorectal cancer: a descriptive study of clinical testing performed by a US laboratory. Clin Genet 2014;86:510-520.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast Cancer Risks in Families with Mutations in PALB2. N Engl J Med 2014;7:497-506.
- Laduca H, Laduca H, Stuenkel AJ, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. Genet Med 2014;16:830-837.
- Tung N, Battelli C, Allen B, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. Cancer 2015;121:25-33.
- Castéra L, Krieger S, Rousselin A, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate gene. Eur J Hum Genet 2014; 22:1305-1313.
- Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol 2014;32:2001-2009.
- Mauer CB, Pirzadeh-Miller SM, Robinson LD, Euhus DM. The integration of next-generation sequencing panels in the clinical cancer genetics practice: an institutional experience. Genet Med 2014;16:407-412.

FOOTNOTES/REFERENCES FOR TABLES

- ^a Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. Nat Rev Clin Oncol 2017;13:581-588.
乳房スクリーニングの様々な開始年齢の根拠に関する詳細については[考察](#)を参照のこと。
- ^b Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and Breast Cancer. JAMA Oncol 2017;3:1190-1196.
- ^c Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. Gynecol Oncol 2017;147:375-380.
- ^d Kurian A, Hughes E, Handorf E, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. Precis Oncol 2017;1:1-12.
- ^e 以下の遺伝子は一部の検査パネルに含まれているが、乳房 MRI、RRSO または RRM に関していかなる推奨を示すにもエビデンスが不十分である：BARD1、FANCC、MRE11A、MUTYH ヘテロ接合体、RECQL4、RAD50、RINT1、SLX4、SMARCA4、XRCC2。
- ^f 家族歴（典型的には家系内で最も低い診断年齢の 5～10 年前からスクリーニングを開始し、表の記載より遅くすべきではない）または具体的な遺伝子の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）に応じて変更してもよい。
- ^g 乳癌の治療を受けているが両側乳房切除術は受けていない病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者の女性では、上記の通りにスクリーニングを継続すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、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推奨される。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要.....	MS-2
文献検索の基準とガイドライン更新の方法.....	MS-3
遺伝学的リスク評価と遺伝カウンセリング.....	MS-3
正式なリスク評価.....	MS-4
患者のニーズと懸念の評価.....	MS-4
詳細な家族歴.....	MS-5
病歴および手術歴.....	MS-5
集中的な身体診察.....	MS-6
遺伝カウンセリング.....	MS-6
遺伝学的検査.....	MS-7
Multi-gene testing.....	MS-10
遺伝性乳癌または乳癌・卵巣癌症候群.....	MS-11
BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群.....	MS-12
NCCN の推奨.....	MS-18

リスク評価、カウンセリングおよび管理.....	MS-19
リ-フラウメニ症候群.....	MS-29
リスク評価、カウンセリングおよび管理.....	MS-32
カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群 (PHTS)	MS-34
リスク評価、カウンセリングおよび管理.....	MS-37
乳癌・卵巣癌と関連する他の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic)	MS-41
ATM.....	MS-42
BARD1.....	MS-42
BRIP1.....	MS-43
CDH1.....	MS-43
CHEK2.....	MS-44
MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM.....	MS-44
NBN.....	MS-45
NF1.....	MS-45
PALB2.....	MS-46
RAD51C および RAD51D.....	MS-46
STK11.....	MS-47

表 1. 関連する遺伝学用語（米国国立癌研究所 [National Cancer Institute : NCI] より）..... MS-48

表 2. 癌の病因遺伝子の存在を判定する遺伝学的検査の結果..... MS-49

表 3. 常染色体劣性疾患に関連する病的バリエーション..... MS-50

参考文献..... MS-51

概要

すべての癌は細胞増殖の調節や DNA 修復に関与する遺伝子など、特定の遺伝子の変異の結果として発生するが^{1,2}、これらの変異のすべてが親から遺伝するわけではない。例えば、散発性変異は体細胞/腫瘍細胞のみで起こり、生殖細胞（卵子または精子）または胚発生初期の受精卵そのものに de novo 変異が生じることもある。しかし、数種類の癌リスクが患者の第一度近親者（親、兄弟姉妹、子）と第二度近親者（祖父母、おじ、おば、孫、めい、おい）で増加することが家系解析によって長く実証されてきた。これらの個人では親の生殖細胞に存在する 1 つ以上の遺伝子変異の結果、癌に対する感受性が高くなっていると考えられ、これらの個人に発生する癌は、遺伝性または家族性の癌として分類される。

遺伝性癌は、特定の癌のリスク増加に関連する変異（浸透率の高い表現型）と父母の両方または片方から子への伝播で特徴づけられることが多い^{3,4}。それらはしばしば早期に発症し、常染色体優性遺伝形式（ある遺伝子の片方のコピーに病的バリエーション [pathogenic/likely pathogenic] があるだけで発症する）を示す。家族性の癌では遺伝性癌の特徴の一部が共通するが、すべてが共通しているわけではない。例えば、家族性乳癌は特定の家系で一般集団より高頻度で発生するが、通常、遺伝性癌に一致する遺伝様式や発症年齢を示さない。家族性の癌は家系内での散発性癌症例集積の可能性、浸透率の低い遺伝子の遺伝的多様性、共通の環境、またはこれらの要因の組合せに関連すると考えられる⁵⁻⁸。

遺伝性癌のリスクの存在が疑われる個人には遺伝カウンセリングを勧めるべきである^{9,10}。これは US Preventive Services Task Force による推

奨と一致している¹¹。家族性または遺伝性の癌に関する各個人のリスク評価は、既往歴および家族歴の徹底的な評価に基づく。遺伝性癌に関して分子遺伝学の進歩により、遺伝性の乳癌や卵巣癌の感受性に関連する多くの遺伝子（BRCA1/2、TP53、CDH1 など）が同定され、特異的な遺伝子変異や高い癌リスクを示す特定の個人・家系に存在する変異の特徴を明らかにする手段が示されている。癌遺伝学分野は、予防、スクリーニング、治療など、遺伝性または家族性癌患者における癌管理のすべての側面に影響を及ぼす¹²。

乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価に関する NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン（NCCN ガイドライン®）は、急速に発展してきた分子遺伝学分野の臨床応用に関する我々の知識の多くが予備的なものであることを鋭敏に認識し、ガイドラインを個々の家系に適用する際には柔軟性をもって対応すべきとの判断のもとに策定された。さらに、本ガイドラインは専門的な遺伝カウンセリングの代用として作成されたものではないことを強調すべきである。むしろ、1) 癌リスク評価および遺伝カウンセリングから利益を得られる可能性のある個人を特定するための情報源として医療提供者の役に立つこと、2) 遺伝カウンセラーに個々の乳癌・卵巣癌リスクを評価するための最新のツールを提供して遺伝学的検査に関連する判断の指針を示すこと、ならびに 3) 遺伝性乳癌・卵巣癌リスクの高い個人の管理における集学的アプローチを促進することを意図している。乳癌と卵巣癌以外の癌がこれらの遺伝性症候群に関連するが、本 NCCN ガイドライン®の主な焦点は、これらの個人における乳癌と卵巣癌リスクの管理である。過去数年間で、乳癌および/または卵巣癌の発生リスク増加に寄与する可能性のある新たな遺伝子異常がいくつか同定されている。現在の NCCN ガイドライン「乳癌お

よび卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」は、主に *BRCA1/2*、*TP53* および *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) における病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の評価に焦点を置き、これらの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有する個人における遺伝学的検査/カウンセリングおよび管理方法のアプローチを推奨した。可能であれば、より最近になって同定された遺伝子における病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) についても、入手できる限られた情報を踏まえて可能な範囲で取り上げている。

参考のため、表 1 に遺伝学用語を解説する。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」の本版の更新に先立ち、「(hereditary breast cancer) or (familial breast cancer) or (hereditary ovarian cancer) or (familial ovarian cancer) or (Li-Fraumeni syndrome) or (Cowden syndrome) or (pten hamartoma tumor syndrome) or (brca breast cancer) or (brca ovarian cancer) or (cancer genetic testing) or (cancer genetic counseling)」を検索語とし、2017 年 3 月 14 日から 2018 年 2 月 28 日までに発表された重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した¹³。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、診療ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低レベルのエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN のウェブサイト (www.NCCN.org) で閲覧することができる。

遺伝学的リスク評価と遺伝カウンセリング

乳癌または卵巣癌の遺伝学的傾向が懸念または疑われる患者では、正式なリスク評価を実施すべきかどうかを判断するために初期リスク評価を実施すべきである（アルゴリズムの「**詳しい遺伝学的リスク評価の基準**」を参照）。この予備的評価の第一段階は、乳癌および卵巣癌ならびにその他の癌に関する既往歴および家族歴の基準を緩めにした評価である^{14,15}。リスクの程度は家系内の患者数および関係の近さとともに増加し、近親者の患者の診断年齢により影響を受ける^{16,17}。診断年齢が若いほど遺伝学的要素が存在する可能性が高い。家族歴の遺伝様式の評価で、乳癌の病因遺伝子の伝搬は父方と母方で同じ確率であることにも留意しなければならない。

本人または近親者が NCCN ガイドライン（アルゴリズムの「**詳しい遺伝学的リスク評価の基準**」を参照）に示された基準のいずれかを満たした場合、本人の乳癌および卵巣癌リスクが高いと考えられ、遺伝学的評価への紹介を考慮してもよい。家族性の癌パターンについて母方と父方の家系は別々に検討しなければならない。検査基準を満たしているにもかかわらず、そのような個人が遺伝子検査を受けることは比較的少ない¹⁸。

1 つ以上の遺伝性腫瘍症候群について確立された基準を満たす可能性のある個人では、適切な検査前カウンセリングとともに遺伝学的検査を考慮すべきである。このプロセスには、遺伝カウンセラー、遺伝専門医、腫瘍専門医、外科医、腫瘍専門看護師、または癌遺伝学の専門知識と経験を有する他の医療専門職が関与するべきである⁹。検査基準を満たさないが依然家族性乳癌リスクが高いと考えられる個人も、適切なリスク低減策（乳癌スクリーニングの頻度や使用する手法の変更など）から利益を得られると考えられる⁵。当委員会は、これらの個人に対して乳癌のスクリーニングおよび診断に関する NCCN ガイドラインの推奨に従うことを勧める（www.NCCN.orgで入手可能）。

正式なリスク評価

癌の遺伝学的リスク評価と遺伝カウンセリングは、家族性または遺伝性癌リスクのある個人の特定とカウンセリングの多段階過程である。

癌の遺伝学的リスク評価では家族歴から散发性、家族性、遺伝性癌が示唆されるかどうかを判定するために、利用可能なリスク評価モデルによる家系分析が用いられる。リスク評価には本人の乳癌または卵巣癌の絶対的リスク評価と、家系に存在する病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を本人が保持している可能性の推定の両方が含まれる。遺伝学的リスク評価は動的な過程であり、他の近親者が癌と診断されれば変化する可能性がある。

乳癌発症の年間リスクおよび生涯リスクを推定するために、既往歴および家族歴の特性に基づく統計モデルが開発されている。例えば第一度または第二度の女性近親者に 1 人または 2 人の乳癌患者がおり既知の癌関連遺伝子変異をもたない白人女性の乳癌リスクを推定するのに、Claus の表が有用と考えられる¹⁹。Gail モデルも乳癌リスクの評価のために開発されたも

のである²⁰。改変版のモデルは、年齢、人種、初経年齢、初産年齢または未経産、第一度近親者の乳癌発症者数、過去の乳房生検回数および乳房生検での組織型を変数とするコンピューターベースの多変量ロジスティック回帰モデルであり、将来の乳癌リスクを保険数理的に推定するものである²¹⁻²³。このモデルは第一度近親者における乳癌の家族歴のみを考慮しており²⁴、良性乳房疾患に対する重み付けが大きくなっている。そのため、Gail モデルでは有意な家族歴（significant family history）を有する女性の乳癌リスクが過小評価される可能性があり、乳癌リスクの増加と関連する遺伝性症候群の存在が疑われる女性には使用すべきではない²⁴。

BRCA1/2 変異存在の可能性を推定するために開発された決定モデルとして、BRCAPRO^{25,26} と Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm（BOADICEA）²⁵がある。一部のガイドラインでは、主に家族歴に基づいた複数のモデルで評価された生涯乳癌リスク 20～25%以上という基準が、乳癌リスクの高い女性の同定に使用されている。例えば米国癌協会（American Cancer Society : ACS）の乳房スクリーニングに関するガイドラインの MRI を取り入れた改訂で、このリスク域が使用された^{27,28}。

患者のニーズと懸念の評価

個人の遺伝性乳癌リスク評価の第一段階は、本人の懸念とカウンセリングを求める理由を評価しカウンセリング過程で個人的ニーズと優先事項に対処することを保証することである。いくつかの研究で、乳癌の家族歴があり、癌リスクカウンセリングを求める女性では、リスクに対する過剰な感覚があることが記述されている²⁹。これは適切な健康行動の採用を妨げる可能性のある状況である。さらに遺伝学的検査の利益、リスク、限界に関する患者の知識および患者の目標を評価しなければならない。カウンセリングチームとの前向きで協力的な関係が、カウンセリン

グ過程の最終的な満足度と推奨された健康行動遵守の重要な決定因子である。

詳細な家族歴

詳細な家族歴が有効な遺伝カウンセリングの要である。家族歴の調査では、癌と診断された個人の健康から始まり、第一度、第二度、第三度近親者を含め母方と父方両方の遠くの親類まで収集した広範な家系図の作成を行う。家系の正式名称を使用すること^{30,31}。未発症者の家族歴も遺伝学的リスクの程度に関する情報を提供するため、生存者・死亡者両方の未発症者を含める。

収集する情報は、原発部位別の癌診断、診断年齢、両側性（該当する場合）、現在の年齢または死亡年齢などである。可能であれば、医療記録、病理所見報告書または死亡診断書を入手して、家系内の癌の診断を確認する。女性近親者の「腹部」の癌ではこれが特に重要であり、これは子宮頸部、子宮体部、卵巣、結腸の癌がしばしば混同されるためである。特定の集団（アシュケナージ系ユダヤ人など）では特定の疾患を引き起こす病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を保持するリスクが高いため、個人の人種/民族を把握しておくことも重要である。検査結果に加えて、遺伝学的検査を受けたすべての近親者にも注意すべきである。

乳癌または卵巣癌と関連するまたは病因となる可能性のある他の医学的状態にも注意すべきである。次に正式名称を用いて家族歴データを家系図上に記載して、家族の関係および疾患情報を図示する。家系図の情報の有用性を制限する因子は、少ない家族数、性別特異的な癌について対象の性の人数が少ないこと、低い浸透率、家族の早期死亡（成人疾患発生の可能性が排除される）、後に癌リスクのある臓器を

除去する予防的手術（子宮筋腫に対する子宮摘出術で卵巣も除去する場合など）、養子縁組、家族の不正確または不十分な情報（養子縁組の場合など）である^{5,32}。

50歳未満で乳癌と診断され、第一度または第二度近親者に乳癌または卵巣癌患者がいない女性 306 人を対象とした前向き登録研究で、家族歴が限られる個人（第一度または第二度の女性近親者が 2 人未満またはいずれかの家系で 45 歳以降まで生存した女性近親者が 2 人未満と定義）では、家族歴に依存したモデルに基づく *BRCA1/2* 変異の可能性が過小評価されることが示された³³。

病歴および手術歴

発端者からの詳細な病歴および手術歴の収集により、カウンセラーが癌リスク判定で家族歴と相互作用するまたは修飾する可能性のある他の危険因子の寄与を推定できるようになる。癌の既往歴には、必ず診断時の年齢、組織型、左右の側性を含めるべきである。過去の乳房生検歴と病理学的評価の結果は、特に病理学的検査で異型過形成または非浸潤性小葉癌（LCIS）が明らかになった場合、乳癌リスクの増加と関連する^{34,35}。これらの診断の病理学的検査による確認が推奨される。患者評価には卵管卵巣摘出術の既往歴と発癌性因子への曝露歴（放射線療法など）も含めるべきである。病歴聴取では、医師はカウデン症候群の身体的徴候、特に皮膚の状態にも注意すべきである（下記の「集中的な身体診察」の節を参照）。

生殖変数は乳癌と卵巣癌両リスクの重要な決定因子で、これらの癌の原因に対するホルモンの重大な寄与を示唆する。これらが関係する可能性は外来性エストロゲンおよびプロゲステロンに長期間曝露した女性でみられる乳癌リスク増加および経口避妊薬使用を報告した女性でみられる卵巣癌リスク減少により裏付けられる³⁶⁻³⁹。

集中的な身体診察

リスク評価には、適切な資格をもつ医師（可能であれば）による身体診察を含めるべきである。特定の遺伝性乳房・卵巣症候群で影響を受けることが知られる臓器/部位に特に注目すべきである。例えば、後で考察するように、皮膚粘膜徴候の特定のパターンはカウデン症候群と関連し、カウデン症候群についての集中的な身体診察には、包括的な皮膚科診察（口腔粘膜を含む）、頭囲の評価（巨頭症の有無を判断するため）および甲状腺の触診を含めるべきである（下記の「カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群」の節を参照）。

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングは癌のリスク評価を構成する重要な要素である。遺伝学的検査を受ける多くの患者が適切なカウンセリングを受けていない⁴⁰。米国の ABOUT 研究では、遺伝学的検査を受けた患者（N=3628）がそこでの体験に関する調査に回答した。検査前にカウンセリングを受けたと報告した回答者は全体の約 37%であった⁴¹。さらに、遺伝カウンセリングでは、多くのカウンセラーがファンコニ貧血などの常染色体劣性疾患における生殖上のリスクについて話し合うことを怠っている⁴²。常染色体劣性疾患に関連する病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）の一覧については、表 3 を参照のこと。

遺伝性乳癌または卵巣癌のカウンセリングで、他の関連する危険因子と照らして遺伝学的リスクを判定するために広範なアプローチを使用し、個人の経験に個別化したカウンセリングを行う。癌の遺伝カウンセリングの目的は、個々の癌診断および疾患リスクに関連する遺伝学的、生物学的、環境的因子について教育し、癌の遺伝情報から個人的な意味を引き出すのを助け、遺伝学的検査、癌スクリーニング、癌予防に関して知

識と情報に基づいた判断ができる力をつけることである。個々人は関連する遺伝学的、医学的、心理社会的情報を理解し、情報をまとめたから情報に基づく判断が必要である。検査情報の提示は、カウンセリングを受けている個人の年齢と教育、疾患の罹患状況、リスクの大きさ、社会的環境に合わせて実施するのが最も効果的である⁷。情報は対面または電話で伝えることができる⁴³。

遺伝性腫瘍症候群に関連する病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）についての遺伝学的検査を考慮している場合、検査前カウンセリングが遺伝カウンセリング過程で必須の要素である⁷。検査前遺伝カウンセリングを実施する根拠はインフォームドコンセントの原則による⁹。検査前カウンセリングには、なぜ検査が提案されているか、検査結果が医学的管理にどのように影響するかについての話し合い、問題の病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）に関連する癌リスク、考えられる検査結果の重要性（以下の「遺伝学的検査」を参照）、結果が陽性となる可能性、検査の技術面と正確性、経済的な配慮、遺伝差別のリスク、心理社会的側面、守秘義務の問題、検査結果が近親者に及ぼしうる影響、その他の話題が含まれる⁷。遺伝形式、浸透率、様々な表現度、遺伝的多様性の可能性について患者教育を行うべきである。守秘義務の問題に関する話し合いでは、2008 年に制定された遺伝情報差別禁止法（Genetic Information Nondiscrimination Act : GINA）について、同法が大半の医療保険会社および雇用主に対して遺伝学的検査結果に基づく差別を禁止していることを説明すべきである⁴⁴。

検査後カウンセリングも実施し、結果を示して、結果の重要性についての話し合い、個人の感情に対する結果の影響評価、個人の医学的管理に対する結果の影響についての話し合い、患者をどこでどのようにフォロー

一するかについて助言しなければならない⁹。さらに、乳癌または卵巣癌の遺伝性病因に関連する病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が特定された個人では、近親者への癌リスク遺伝の可能性と検査結果を家族に伝えることの重要性についての話し合いが必要である⁷。検査結果は癌の既往歴および家族歴と関連させて説明すべきである。これらの病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）のいずれかが陽性の場合、どちらの家系にそのバリエーションがあり、リスクが高いかを確認するため、両親の遺伝学的検査を提案することが適切となることもある。カウンセリングには、疾患毎の支援団体、アドボカシーグループ（権利擁護団体）、調査研究などの利用可能な資源について伝えることも含めるべきである⁴⁵。病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の検査で陽性と判定された個人が経験する苦痛は予想以上に大きいため、支持的な介入を提供すべきである。

遺伝学的検査

遺伝学的検査の適切な候補者の選択は、病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者である事前確率を判定できる個人的・家系的な特性と遺伝学的検査の結果を受け入れることへの心理社会的な準備状況に基づく。遺伝学的検査の潜在的利益、限界、リスクも決心する過程で重要な考慮事項である。多くの女性は乳癌の発生リスクを最小限に抑えるためにあらゆる手段を尽くしていると感じており、また別の個人は病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者であることが判明したとき、特にそのバリエーションが遺伝するリスクのある子供がいた場合の感情的苦痛を恐れている。検査を受けないことを選択した個人に対しては、既往歴および家族歴に基づいて、カウンセリングチームが一次および二次予防に関する個別の推奨を行う。

ASCO が 2003 年に更新した癌感受性に対する遺伝学的およびゲノム検査に関する声明では次の場合に遺伝学的検査を推奨している：1) 遺伝学的癌感受性を示唆する既往歴または家族歴がある；2) 検査について適切に説明できる；3) 結果が診断に役立つか、患者または遺伝性癌リスクのある家族の内科的・外科的管理に影響を及ぼす⁴⁶。遺伝性乳癌または卵巣癌を引き起こすことが知られる遺伝子変異の検査については、2010 年に更新された ASCO の癌感受性に対する遺伝子およびゲノム検査に関する声明において、これらの勧告が改めて表明された⁴⁷。

検査前カウンセリングの一部としてカウンセラーは真の陽性（pathogenic/likely pathogenic）、真の陰性、不定（または情報なし）、未定（または意義不明のバリエーション [VUS]）の検査結果（表 2 を参照）の区別と検査過程の技術的限界について確認する。病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者である確率と癌発生の確率を明確に区別する。遺伝学的検査の結果の確率的な性質および他の家族に対する影響の可能性についても話し合わなくてはならない。

同種造血幹細胞移植（HSCT）を受けた患者では、血液細胞がドナー由来 DNA の特徴を示す可能性があるため、血液検体を用いた分子遺伝学的検査は控えるべきである。このような症例では可能であれば線維芽細胞を培養して検査対象者の DNA を抽出すること。これが不可能な場合は、代替の DNA 源として口腔粘膜細胞を考慮してもよいが、同種 HSCT を受けた患者では口腔内の上皮細胞が徐々にドナー由来細胞に置換されると報告した研究もある^{48,49}。こうしたドナー DNA の混入という既知のリスクを考慮すると、口腔粘膜の擦過検体を用いる遺伝学的検査にも限界があると考えられる。

他の家族で病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が既に確認されている場合は、遺伝学的検査を行うことが強く勧められる。この

場合、遺伝学的検査室はそれ以外の家族での病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の探索を遺伝子の同じ部位に限定してもよい。乳癌の病因となる既知の家族性の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の検査が陰性であった個人に対しては、ほとんどの場合、ルーチンの乳房スクリーニングでフォローすればよい。検査基準を満たすが遺伝子検査を受けない個人で、近親者に病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者がいる場合は、病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）（*BRCA1/2*、*PTEN*、*TP53* 遺伝子の病的バリエーション [pathogenic/likely pathogenic]）が存在する場合と同様にフォローしなければならない。

病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の有無が不明な大多数の家系では、陽性となる可能性が最も高いことから、まずは患者（特に早期発症した患者、両側性に発症した患者、複数の原発癌がみられる患者）の検査から検討するのが最善の方針となる。特定の病的（pathogenic/likely pathogenic）な創始者バリエーションが存在する民族に属していない限り、臨床的な妥当性が確認された営利組織または学術機関の検査室で包括的な遺伝学的検査（すなわち、遺伝子の全塩基配列決定と大きな遺伝子再構成の検出）を行うべきである。

父方、母方の両家系で遺伝性乳癌または卵巣癌パターンに一致する家族歴を有する個人では、たとえ近親者ですでにバリエーションが同定されている場合でも、家族に 2 つ目の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）がある可能性を考慮しなければならない、全塩基配列決定が望ましい。

未発症者に有意な家族歴が認められる状況では、家系内の発症者で検査を行えない場合に限り、その未発症者（または家系内の別の未発症者）での検査を考慮すべきである。このような場合は、その未

発症者もしくは検査で病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）について陽性となる可能性が最も高い未発症の近親者を検査すべきである。検査結果が陰性であれば不定と考え（表 2 を参照）、家系に既知の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）がある場合と同じレベルの情報は提示しない。このように、患者で検査が行われていない状況での未発症者の検査では、検査結果の解釈に著しい限界があることに注意しなければならない、複数の近親者での検査が適応となる場合がある。

BRCA 関連乳癌・卵巣癌について、家族に生存している乳癌または卵巣癌患者がいらない場合、問題の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）に関連すると考えられる癌（前立腺または膵癌）に罹患している第一度または第二度の近親者の検査を考慮してもよい。重要な点として、未発症者の検査結果の解釈には重大な限界があることについて、検査前に話し合っておくべきである。

医学的管理に影響を及ぼす可能性がある生殖細胞系列の所見に関する報告は College of American Pathologists（CAP）および Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA 法）の認定を受けた検査室から受けるべきであり、さらに米国の一部の州（ニューヨーク州など）には追加の報告要件がある。特定の大領域遺伝子再構成は一次配列決定では検出されず、場合によっては追加検査が必要になることがある⁵⁰⁻⁵³。例えば、*BRCA1/2* 遺伝子のダイレクトシーケンス法では検出できない *BRCA1/2* 遺伝子の癌化に関連する、まれな大領域の DNA 再構成を検出できる検査法も存在する。したがって、当 NCCN ガイドライン委員会は、*BRCA1/2* 遺伝子の全塩基配列決定と大領域遺伝子再構成の検出を含む包括的な遺伝学的検査の必要性を強調する。

VUS（表2を参照）の発見によりカウンセリングのジレンマがもたらされるが、これは実際には乳癌リスクの増加と関連のない良性の多型を表すものか、乳癌リスクの増加を意味するものかが不明の遺伝子変化である。このような状況では、その重要性を明らかにするにはこの特異的な病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）に関する追加情報が必要になるため、カウンセリングを行わなければならない。これらの患者は、臨床検査室や症例登録を介してバリエーションを再分類するプログラムなど、遺伝子変異の機能的影響を規定するための研究への紹介を考慮すべきである。そのようなプログラムおよび登録の例としては、ClinVar（National Center for Biotechnology Information [NCBI] のアーカイブデータベース）、NIHが資金提供している Clinical Genome Resource（ClinGen；<https://www.clinicalgenome.org/>）、米国、メキシコ、南米の Clinical Cancer Genetics Community Research Network（CCGCRN、<https://www.cityofhope.org/research/beckman-research-institute/research-departments-and-divisions/population-sciences/clinical-cancer-genomics/ccg-research-program/ccg-community-research-network>）、Prospective Registry of Multiplex Testing（PROMPT；<https://connect.patientcrossroads.org/>）、国際的な取り組みである Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles（ENIGMA；<https://enigmaconsortium.org/>）、International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors（InSIGHT；<http://insight-group.org/>）などがある。一部の VUS については臨床的な意義についての解釈がプログラム間や登録間で一貫していない場合があり、そのことで医学的な管理に混乱を招く可能性があることに注意する必要がある⁵⁴⁻⁵⁶。諸研究によって更なる情報が得られていることから⁵⁷、臨床医と科学者が協力して VUS 分類の開発に取り組むべきである。

最近、消費者に直接提供される（direct-to-consumer：DTC）サービスまたは腫瘍プロファイリングを介した遺伝子検査の結果が蓄積してきている。消費者に祖先の情報を直接提供する企業が用いている典型的な検査

法は、臨床使用について妥当性が検証されていないマイクロアレイベースの一塩基多型（SNP）検査である。そのような企業は、大きな欠失または重複の解析を含む包括的な遺伝学的リスク評価を提供していない。患者の生データの解釈を補助する第三者サービスが利用可能であるが、このようなサービスの限界として、不十分なインフォームドコンセントの過程、臨床的妥当性および有用性、ならびに医学的な見落としなどが挙げられる⁵⁸。49名の患者を対象とした DTC 検査結果と確認検査結果の一致率の解析では、40%の偽陽性率が示されただけでなく、8名の患者でバリエーションの分類に誤りがあった⁵⁹。DTC サービスから得られる情報の限界を考慮すると、認定された検査室による生殖細胞系列の確認検査が推奨され、DTC 検査の結果だけに基づいた医学的管理の変更は推奨されない⁵⁹。

腫瘍プロファイリングで特定の遺伝子（例えば *BRCA1/2*、*TP53*）の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が認められない場合でも、その遺伝子に病的（pathogenic/likely pathogenic）な生殖細胞系列バリエーションが存在する可能性は否定されない。患者がある遺伝子についての生殖細胞系列遺伝子検査の基準を満たしている場合は、腫瘍プロファイリングの結果が陰性または中間であっても検査を考慮すべきである。他の情報源（調査研究への参加など）を介して偶然発見された生殖細胞系列の所見は、遺伝学の専門家が再検討すべきである⁶⁰。そのような場合、特に報告を行った検査室が適切な認可を受けていない場合は、確認検査が推奨される。

検査後には、発端者に対して、近親者における遺伝性の癌リスクの可能性と自身が受けるリスク評価および管理の選択肢について助言すべきである。カウンセラーはリスクのある近親者に対する遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査を推奨すべきである。一部の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）はまれな常染色体劣性疾患と関連するため（例えば、ファンコニ貧血は *ATM*、*BRCA2*、*BRIP1*、*PALB2* バリ

アントと関連する)、妊娠に関する意思決定に役立つ情報を得るために病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者のパートナーに対する検査を考慮してもよい⁶¹。常染色体劣性疾患に関連する病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の一覧については、表 3 を参照のこと。

Multi-gene testing

次世代シーケンシング技術を用いれば、複数の遺伝子の塩基配列を同時に決定することが可能である。これは multi-gene testing と呼ばれる。遺伝性腫瘍に対する multi-gene testing によって、リスクのある患者とその近親者の検査に関する臨床的アプローチが急速に変化してきている。Multi-gene testing では、特定の家族性癌という単一の表現型あるいは複数の表現型に関連する一連の遺伝子を同時に分析する。複数の研究により、このアプローチを用いることで単一遺伝子検査では見つからなかった病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を検出できる可能性があることが示されている⁶²⁻⁶⁴。BRCA1/2 検査のために紹介された 198 人の女性に multi-gene testing を施行した研究では、BRCA1/2 検査が陰性であった 141 人の女性から 16 の病的変異が検出された (11.4%、95%CI = 7.0~17.7)⁶³。それらの変異の発見は、更なるスクリーニングの推奨につながった。したがって、multi-gene testing での所見は臨床における管理方針の変更につながる可能性がある⁶⁵。

Multi-gene testing には、特定の癌に関連する浸透率の高い遺伝子のみを含めることもできれば、浸透率が高い遺伝子と中等度の遺伝子の両方を含めることもできる。様々な種類の癌と関連する多数の遺伝子をカバーする包括的な癌リスクパネルを利用することも可能である⁶⁶。患者の診療のために multi-gene testing を用いるという判断は、特定の種類の癌の発生に関連することが判明している単一遺伝子を検査することと何ら変わらないはずである。検査では、臨床的に actionable (そのバリエーションの有無に応じて個々の患者の管理方針が変わってくるということ) であることが判明して

いる病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の同定に焦点を置く。multi-gene testing は、ある遺伝性腫瘍症候群を説明できる遺伝子が複数考えられる場合に最も有用となりうる。例えば、卵巣癌には主に BRCA1/2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が関連するが、BARD1、BRIP1、MRE11A、MSH2、MSH6、NBN、PALB2、RAD51C、RAD51D、TP53 などのバリエーションも関連している可能性がある⁶⁷⁻⁷⁰。遺伝性乳癌と関連する遺伝子としては、multi-gene testing に含めることのできる BRCA1/2、ATM、BARD1、CHEK2、PALB2、TP53、PTEN、STK11、CDH1 などがある^{10,63,69-75}。このように複数の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が疾患に影響を与えている可能性がある場合には、multi-gene testing の方が効率的ないし費用対効果が高くなる可能性がある^{66,76,77}。Multi-gene testing は、ある特定の症候群について検査で陰性 (判定不能) とされたが、既往歴と家族歴からは遺伝性の感受性が強く示唆される個人にも考慮することができる^{66,78}。

Multi-gene testing については検討すべき問題がいくつかある。第一に、市販の検査間には、特に分析対象の遺伝子数、所要期間、保険の適用範囲、バリエーションの再分類プロトコルなどの点で重要な相違がみられる場合がある。所要期間の長い検査は、迅速な判断を必要とする患者には適さないことがある。依頼する検査機関と multi-gene testing は注意深く選択すべきである⁶⁶。第二に、場合によっては、従来の単一遺伝子の分析では発見されていたであろう一部の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が次世代シーケンシング技術では見逃される可能性がある⁶⁶。第三に、複数の遺伝子で病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が同定されると、状況が複雑になり、リスク管理について推奨を示すことが困難になる場合がある⁷⁸。管理計画は、同定された病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) のうち臨床的に actionable なものについてのみ策定すべきである。

Multi-gene testing に関する大きなジレンマの 1 つに、multi-gene testing で評価される一部の遺伝子に関連する癌リスクの程度や、それらの遺伝子の保持者に対してリスクを伝達し、管理していく方法に関して、データが限ら

れており、明確なガイドラインが存在しないという問題がある^{73,79-82}。この問題は、遺伝性疾患の発生率が低く、そのため十分な検出力を備えた研究の実施が困難であることによって複雑化している⁷⁹。一部の multi-gene testing では、癌リスクの程度に関するデータやリスク管理のガイドラインがほとんどない、浸透率が中等度の遺伝子を含んでいる場合がある^{66,73,83-85}。さらに、それらの遺伝子に関連するリスクは、完全にその遺伝子のみによるものではなく、遺伝子/遺伝子間あるいは遺伝子/環境間の相互作用に影響を受けている可能性もある。また、ある遺伝子の特定のバリエーションと同じ遺伝子の他のバリエーションの間に関連するリスクの程度が異なる場合もある。例えば、ATM の特定の遺伝学的バリエーションの存在には若年発症乳癌のリスク増加および高頻度の両側発生との関連がみられるが、他の ATM バリエーションと乳癌感受性との関連はそれほど明確ではない⁸⁶⁻⁸⁹。

以上のようなジレンマのため、リスクが中等度の遺伝子について病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が検出された場合のリスク管理や、近親者にどのようにリスクを伝達するのが最善であるかについては、現時点では不明である^{85,90}。さらに、浸透率が中等度の遺伝子の検査で得られた情報では、リスク管理の推奨は家族歴のみに基づくものから大きく変わらない可能性もある。Multi-gene testing は VUS が検出される可能性も高める^{63,64,66,73,74,85,91}。乳癌患者から採取された DNA 検体で実施された複数遺伝子の分析では、33~40% の患者で VUS が検出された⁷⁴。検査を受けて PROMPT に登録された 1191 人の解析から、認められたバリエーションの 37% が VUS に分類されたことが判明した⁵⁴。このように VUS の検出確率はかなり高いため、multi-gene testing 後のカウンセリングはより複雑となる。しかし、multi-gene testing の実施が増加していることから、検出される VUS の頻度は減少すると予想される。

Multi-gene testing は、急速に成長している新しい分野であるが、適切な手順や検査後（特に浸透率が中等度の遺伝子に病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が認められた場合や VUS が検出された場合）に従うべきリスク管理の戦略については、現時点でエビデンスが得られていない⁹²。したがって、当 NCCN 委員会では、multi-gene testing を提案する場合は、遺伝学の専門知識を背景として、検査前後のカounseling と併せて行うことを推奨する。当委員会の推奨は、2015 年に遺伝学的検査に関する新たな声明を公表した ASCO の推奨と一致している⁹³。この分野のデータが限られていることを考慮すると、病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者には、臨床試験または遺伝子登録への参加を勧めるべきである。

遺伝性乳癌または乳癌・卵巣癌症候群

乳癌は全世界で最も診断頻度の高い婦人科癌であり、女性では癌による死亡原因の第 1 位である⁹⁴。ACS によると、米国では 2017 年に 255,180 人が浸潤性乳癌と診断され、41,070 人が乳癌で死亡すると推定されている⁹⁵。乳癌の最大 10% は単一遺伝子の特異的な変異によるもので、家系内で遺伝する^{6,8,69,75}。遺伝性乳癌・卵巣癌の特徴的なパターンは BRCA1/2 遺伝子の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) と関係している^{96,97}。さらに、極めてまれな 2 つの遺伝性腫瘍症候群であるリ-フラウメニ症候群 (LFS) とカウデン症候群は高い乳癌リスクを示し、それぞれ TP53 遺伝子と PTEN 遺伝子の病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションに関連する^{98,99}。BRCA1/2 遺伝子と同様に、TP53 遺伝子と PTEN 遺伝子は DNA 修復や細胞周期制御など、腫瘍抑制に関連する過程に関与する蛋白をコードする。

これらの遺伝性症候群には乳癌リスクの増加以外にいくつかの共通の特徴がある。これらの症候群は伴性遺伝子以外（つまり常染色体内）に存

在する病的（pathogenic/likely pathogenic）な生殖細胞系列バリエーションに起因するため、そのバリエーションは父母のいずれかから遺伝した可能性がある。症候群は乳癌の早期発症および他の種類の癌発生と関連し、常染色体優性遺伝形式を示す（表 1 を参照）。Multi-gene testing を受けた乳癌女性 35,409 人のデータベース解析では、病的バリエーションの頻度が 40 歳未満に診断された女性で最も高く、59 歳以降に診断された女性で最も低かったことが示された⁷⁵。これらいずれかの遺伝性症候群患者の子供では病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を受け継ぐ確率が 50% である。さらに、これらの遺伝性症候群患者では複数の早期発症疾患や両側性疾患のリスクが増加することも共通する。これらの遺伝性症候群に関連する病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）は浸透率が高いと考えられるが、癌のイニシエーションには遺伝性のバリエーションがない方の対立遺伝子で引き続く変化またはサイレンシングが必要と考えられている（2 ヒット仮説）^{100,101}。さらにこれらの遺伝性症候群の徴候（発現）は、同じ家系内の個々人で異なることが多い（発症年齢、腫瘍部位、原発腫瘍の数など）。これらいずれかの遺伝性症候群患者での癌発生リスクは、性別や年齢など多くの変数に依存する。

BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群

BRCA1 と BRCA2 の両遺伝子は、腫瘍抑制に関わる蛋白をコードする。BRCA1 遺伝子は 17 番染色体上に座位し、DNA 修復に加えて、DNA 損傷に対する反応における細胞周期チェックポイントの制御に関与すると考えられている。しかしながら、BRCA1 がゲノム安定性を保つために機能する分子機構は依然として不明である¹⁰²。13 番染色体に位置する BRCA2 遺伝子は複製を介した二本鎖 DNA 切断の修復に関与する^{103,104}。BRCA1/2 遺伝子内の疾患関連変異の全保持頻度は、それぞれ 300 分の 1 と 800 分の 1 と推定される^{105,106}。最近、BRCA1 および

BRCA2 の両遺伝子内で数百の単独の（unique）病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が同定された。しかし、いくつかの創始者効果（表 1 を参照）が特定の集団で観察されており、そこでは同じ病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が複数の表面上関連のない家族で認められ、遡ると共通の祖先に行き着くことができる。例えば、アッシュケナー系ユダヤ人集団では BRCA1 内の 187delAG と 5385insC バリエーションおよび BRCA2 内の 6174delT バリエーションの頻度は約 40 分の 1 である^{6,107}。特定の病的（pathogenic/likely pathogenic）な創始者バリエーションが他の集団でも確認されている^{105,108-112}。

遠隔転移のない乳癌女性 488 人の検討では、6.1% が BRCA1/2 変異を有しており、変異の保持率は診断年齢が高いほど低かった（45 歳以前に診断された女性では 12%、46 歳以降に診断された女性では 3%）¹¹³。乳癌と卵巣癌の両方を有する遺伝性家系の 90% 以上が、BRCA1/2 遺伝子内の変異によると推定されている¹¹⁴。したがって、乳癌と卵巣癌の両方を有する患者および乳癌と卵巣癌の両方の家族歴を有する個人では、BRCA の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が臨床的に疑われる程度は極めて高いと考えられる。

BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の浸透率は高い（定義については表 1 を参照）と考えられるが、BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者での癌発生確率は、たとえ同じバリエーションを有する家系でも様々である¹¹⁵⁻¹¹⁷。乳癌生涯リスクの浸透率は推定 41~90% で、高い対側乳癌リスクを示す¹¹⁸⁻¹²⁵。さらにこれらの遺伝子の女性保持者の卵巣癌の生涯リスクは、試験集団により異なるが 8~62% と推定される^{119,54,120-124,126,127}。BRCA1/2 の浸透率を評価した公表データを対象とした 2007 年のメタアナリシスでは、BRCA1 変異保持者における 70 歳までの乳癌および卵巣癌の平均

累積リスクがそれぞれ 57%および 40%と推定された¹²⁰。*BRCA2* 変異保持者での対応する推定値は、それぞれ 49%および 18%であった。英国の *BRCA1/2* 変異保持者 (N=1887) からリスクを推定した前向き研究では、*BRCA1* 変異保持者の 70 歳までの乳癌および卵巣癌の平均累積リスクの推定値がそれぞれ 60%および 59%であった¹²³。*BRCA2* 変異保持者での対応する推定値は、それぞれ 55%および 16.5%であった。未発症の *BRCA1/2* 保持者 9856 人を対象とした前向きコホート研究では、80 歳までの乳癌の累積リスクは、*BRCA1* 変異保持者で 72%、*BRCA2* 変異保持者で 69%であったことが示された¹²⁸。片側性乳癌と診断された患者 (n=651) における 70 歳までの対側乳癌の平均累積リスクは、*BRCA1* 変異保持者で 83%、*BRCA2* 変異保持者で 62%と推定された¹²³。別の研究では、乳癌診断後 20 年間の対側乳癌の累積リスクは、*BRCA1* 変異保持者で 40%、*BRCA2* 変異保持者で 26%と推定された¹²⁸。*BRCA1* 変異保持者 19,581 人と *BRCA2* 変異保持者 11,900 人を対象とした国際研究では、研究終了時まで *BRCA1* 変異保持者の 46%と *BRCA2* 変異保持者の 52%で乳癌の発生がみられ、*BRCA1* 変異保持者の 12%と *BRCA2* 変異保持者の 6%で卵巣癌の発生がみられた¹²⁹。現在のところ浸透率が家系で確認された特異的な病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) のみと関連するか、遺伝学的または環境的な他の因子が疾患発現に影響を及ぼすかは不明である。しかし、*BRCA1/2* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者には乳癌と卵巣癌両方の高いリスクがあることが一般に受け入れられており、このことがより集中的なスクリーニング法と予防法を検討する理由である。

BRCA1/2 の生殖細胞系列変異を有する患者では PARP (ポリ ADP-リボースポリメラーゼ) 阻害薬が有効であることが実証されていること

から、現在、*BRCA* 関連癌に関する一部の NCCN 治療ガイドラインでは、該当する患者に対して PARP 阻害薬による治療が推奨されている。具体的な薬剤としては、HER2 陰性転移乳癌に対するオラパリブ¹³⁰ および talazoparib¹³¹、化学療法不応性の卵巣癌に対するオラパリブ¹³²⁻¹³⁴、rucaparib^{135,136} などがある。*BRCA1/2* の生殖細胞系列変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌または膵癌の患者を対象として PARP 阻害薬を検討する初期研究の一部で有望な結果が報告されているが¹³⁷⁻¹³⁹、より大規模なランダム化試験からのデータが必要とされている。DNA 修復異常 (*BRCA1/2* 変異など) によって乳癌および卵巣癌におけるプラチナ製剤に対する感受性が予測されることが報告されている¹⁴⁰。

いくつかの病理組織学的特徴が *BRCA1/2* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) で特徴づけられる乳癌でより高頻度に認められることが報告されている。例えば *BRCA1* 乳癌は、ER/PR 陰性、HER2 陰性 (すなわち「トリプルネガティブ」) として特徴づけられる可能性が高いことがいくつかの研究で示されている¹⁴¹⁻¹⁴⁶。複数の研究でトリプルネガティブ乳癌患者の 7~28%に *BRCA1* 変異があることが報告されている^{75,113,146-153}。12 試験の 2533 人の乳癌患者で検討を行ったメタアナリシスでは、トリプルネガティブ乳癌の女性は、トリプルネガティブに分類されない乳癌女性と比較して、*BRCA1* 変異保持者である可能性が高いことが示された (相対リスク [RR] = 5.65、95%CI = 4.15~7.69)¹⁵⁴。いくつかの報告から、トリプルネガティブ乳癌における *BRCA2* 変異の役割も示唆されている。年齢または家族歴で選択されないトリプルネガティブ乳癌症例の研究では、*BRCA2* 変異の保持率は 1~17%と報告されている^{113,147,152,153,155}。40 歳以前で診断された HER2 陽性乳癌の女性 396 人の検討では、4%で *BRCA1* または *BRCA2* 変異が認められた¹⁵⁶。

リスク集団で発生したトリプルネガティブ乳癌の症例において、*BRCA1/2* 変異の保持率の上昇が報告されている。家族歴で選択されなかったアシュケナージ系ユダヤ人の乳癌女性（*N*=451）において、トリプルネガティブ乳癌は全体の 14%で観察され、*BRCA* 創始者変異は 11%で認められた¹⁵⁷。トリプルネガティブ乳癌患者のサブグループ（*n*=65）では、*BRCA* 変異の保持率は 39%であった（30%は *BRCA1* 変異、9%は *BRCA2* 変異）¹⁵⁷。乳癌と診断されたアシュケナージ系ユダヤ人女性を対象とする他の研究では、11~18%で *BRCA1/2* 変異が検出された^{113,158}。

トリプルネガティブ乳癌患者の中では、*BRCA* 変異保持者の方が非保持者より診断年齢が低かった^{149,159}。トリプルネガティブ乳癌患者の大規模コホートを対象とした研究（*N*=403）では、*BRCA1* 変異保持者（*n*=65）における診断年齢の中央値が 39 歳であった¹⁴⁸。この集団ベースの研究は、家族歴や年齢で選択されていない患者を対象に実施された。トリプルネガティブ乳癌を若年で発症した患者群（診断年齢 40 歳未満）（*n*=106）での *BRCA1* 変異保持者の割合は 36%であったが、50 歳までに診断された患者（*n*=208）での保持者の割合は 27%であった。乳癌および/または卵巣癌の家族歴を有するトリプルネガティブ乳癌患者（*n*=105）では、*BRCA1* 変異は全体の 48%で認められた¹⁴⁸。

男性の *BRCA1/2* 変異保持者でも癌感受性のリスクが高くなる¹⁶⁰。男性乳癌患者が 1 人以上いる高リスクの 26 家系を対象とした研究では、77%に *BRCA2* 変異が認められた¹¹⁴。*BRCA1/2* 変異に関する German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer の検査基準を満たした 21,401 家系の検討では、男性の乳癌患者が 1 人以上おり、かつ女性の乳癌または卵巣癌患者が 1 人以上いる家系の 35.8%で変異が検出された¹⁶¹。家族歴で選択されていない男性乳癌患者では、全体の 4~

14%が *BRCA2* の生殖細胞系列変異の検査で陽性となった¹⁶²⁻¹⁶⁵。男性乳癌の症例集積研究（*N*=115；主に癌症例登録データより）では、16%の症例で *BRCA2* 変異が発見され、*BRCA2* 変異の保持率は、乳癌の家族歴で選択された患者では 40%、家族歴で選択されていない患者では 13%であった¹⁶⁴。*BRCA2* 変異を保持する男性では、乳癌の累積生涯リスクは 7~8%と推定されている^{166,167}。*BRCA1* 変異保持者における累積生涯リスクは 1.2%である¹⁶⁷。これに対し、*BRCA1/2* の変異がない男性では、乳癌の生涯リスクは約 0.1%（1000 人に 1 人）と推定されている^{164,168}。

黒人女性における *BRCA1/2* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持率を検討した研究は比較的少ない。50 歳未満で浸潤性乳癌と診断された黒人女性 396 人を対象とした観察研究では、12.4%が *BRCA1/2* 変異保持者であったことが示された¹⁶⁹。*BRCA1/2* 変異保持者では、トリプルネガティブ乳癌（*P*<0.001）、乳癌および/または卵巣癌の家族歴（*P*<0.001）ならびに 45 歳未満での診断（*P*<0.05）の可能性も有意に高かった。これらの知見に基づき著者らは、若年（50 歳未満）で浸潤性乳癌と診断された黒人女性では *BRCA* 検査を考慮すべきであると示唆した。

BRCA1/2 変異の存在は乳癌生存率の低下と関連するというエビデンスが一貫していない^{170,171}。13 の研究を対象としたメタアナリシスでは、*BRCA1* 変異を有する乳癌患者は *BRCA* 変異のない患者と比較して全生存率（OS）が不良（ハザード比 [HR] =1.50、95%CI=1.11~2.04）であったが、*BRCA2* 変異の保持と生存率の低下との間に有意な関連は認められなかった¹⁷²。60 の研究と 105,220 人の乳癌患者を対象とした最近のメタアナリシスでも、*BRCA1* 変異保持者は非保持者と比較して OS が不良（HR=1.30；95%CI=1.11~1.52；*P*=0.001）であったことが判明した¹⁷³。*BRCA2* 変異保持者は非保持者と比較して乳癌特異的生

存率が不良であったが ($HR=1.29$; $95\%CI=1.03\sim1.62$; $P=0.03$)、OS に有意差はみられなかった。このメタアナリシスでは、トリプルネガティブ乳癌患者では *BRCA1/2* 変異に良好な OS との関連が認められる ($HR=0.49$; $95\%CI=0.26\sim0.92$; $P=0.03$) が示された。ただし、このサブグループ解析では 2 つの研究しか検討されなかった。66 の研究を対象とした 3 つ目のメタアナリシスでも、*BRCA2* 変異が乳癌特異的生存率の低下と関連する ($HR=1.57$; $95\%CI=1.29\sim1.86$) が示されたが、決定的な知見とみなすには解析結果が不均一であった¹⁷⁴。若年発症乳癌と診断されたスウェーデン人女性 119 人の解析では、*BRCA1/2* 変異保持者において、化学療法を受けないことが生存率の低下と関連する ($HR=3.0$; $95\%CI=1.2\sim7.7$; $P=0.014$) が示された¹⁷⁵。*BRCA1/2* 変異の保持とリンパ節転移との間には有意な関連は認められない¹⁷⁶。

BRCA1/2 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) には若年発症乳癌との関連が認められる。*BRCA1/2* 変異に関する German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer の検査基準を満たした 21,401 家系の検討では、36 歳未満で診断された乳癌患者が 1 人いる家系の 13.7% で変異が検出された¹⁶¹。50 歳未満で乳癌と診断された患者 6478 人の解析では、*BRCA1/2* 変異の非保持者と比較して *BRCA1* 変異保持者で OS が不良であったが ($HR=1.28$; $95\%CI=1.05\sim1.57$; $P=0.01$)、疾患および治療の特性を考慮に入れた解析では統計学的に有意とならなかった ($HR=1.20$; $95\%CI=0.97\sim1.47$; $P=0.09$)¹⁷⁷。*BRCA2* 変異は、追跡期間の最初の 5 年間を除き、OS の低下と有意な関連を示さなかった ($HR=1.56$; $95\%CI=1.06\sim2.28$; $P=0.02$)。*BRCA1/2* 変異の保持者では、発症年齢が徐々に低くなる表現促進現象が生じる可能性がある¹⁷⁸。しかしながら、*BRCA1/2* 変異が判明しており、連続する世代の近親者に乳癌または卵巣癌患者が 3 人以上い

る 176 家系の解析では、こうした世代をまたぐ発症年齢の低下はコホート効果、具体的には経口避妊薬の使用増加や肥満率の上昇などの生活様式や環境的因子に起因している可能性が示された¹⁷⁹。炎症性乳癌に *BRCA1/2* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) との有意な関連は認められていないが、*BRCA1/2* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) を有する乳癌女性 479 人の解析では、炎症性乳癌を有する女性は炎症性でない乳癌を有する女性よりも診断年齢が低かったことが示された ($P=0.024$)¹⁸⁰。

BRCA1/2 変異保持者では、卵巣癌、卵管癌および腹膜癌のリスク増加が認められる¹⁸¹⁻¹⁸³。*BRCA1/2* の生殖細胞系列変異は上皮性卵巣癌の少なくとも 10% に関与している^{184,185}。2222 人の上皮性卵巣癌患者を対象とした解析では、高異型度漿液性癌患者では、11% が *BRCA1/2* 変異を保持していたことが示された¹⁸⁶。浸潤性卵巣癌と診断された患者では、13~20% という高頻度で *BRCA1/2* の生殖細胞系列変異が認められる^{124,187-189}。*BRCA1/2* 変異に関する German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer の検査基準を満たした家系の解析 ($N=21,401$) では、卵巣癌患者が 2 人以上いる家系の 41.9% で変異が検出された¹⁶¹。しかし、卵巣癌の遺伝学的素因がある家系の約半数では *BRCA1/2* 変異が確認されないことが報告されている¹⁹⁰。したがって、卵巣癌の病因になる遺伝子変異が他に存在する可能性が高い¹⁹¹。未発症の *BRCA1/2* 変異保持者 9856 人を対象とした前向きコホート研究では、80 歳までの卵巣癌の累積リスクは、*BRCA1* 変異保持者で 44%、*BRCA2* 変異保持者で 17% であったことが示された¹²⁸。

いくつかの研究において *BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌患者では、同変異を保持しない患者より生存率が高いと報告されており、興味深い¹⁹²⁻¹⁹⁸。アッシュケナージ系ユダヤ人の浸潤性上皮性卵巣癌患者 ($N=779$)

の症例対照研究では、BRCA1/2 変異を有する患者の方が同変異を保持しない患者より生存期間の中央値が有意に長かった（54 カ月対 38 カ月； $P=0.002$ ）¹⁹⁵。BRCA1/2 変異保持者（ $n=1213$ ）および非保持者（ $n=2666$ ）の浸潤性上皮性卵巣癌症例を対象とした 26 の観察研究を統合した解析では、BRCA1/2 変異を有する患者の方が生存率が高かった¹⁹³。両変異の非保持者と BRCA1 および BRCA2 変異の保持者における 5 年生存率はそれぞれ 36%、44%、52%であった。生存率で見た非保持者に対する変異保持者の優位性は、BRCA1 変異（ $HR=0.78$ ；95%CI=0.68~0.89； $P<0.001$ ）と BRCA2 変異（ $HR=0.61$ ；95%CI=0.50~0.76； $P<0.001$ ）のどちらにおいても有意であった¹⁹³。Australian Ovarian Cancer Study Group が報告した浸潤性上皮性（粘液性以外）卵巣癌の女性を対象とする集団ベースの症例対照研究（ $N=1001$ ）では、BRCA1/2 変異の保持者の方が非保持者よりも無増悪生存期間の中央値（20 カ月対 16 カ月、統計学的に有意ではない）と生存期間の中央値（62 カ月対 55.5 カ月； $P=0.031$ ）がともに良好であった¹⁹²。さらに、BRCA1/2 変異の保持者は、非保持患者と比べて細胞傷害性薬剤による化学療法に対する反応が（薬剤クラスに関係なく）良好となるようであった。

生存に関する評価指標は BRCA2 変異の保持者で最も良好となるようであり、BRCA2 変異を有する患者のサブグループ（ $n=53$ ）では、生存期間中央値が 70 カ月であった¹⁹²。高異型度漿液性卵巣癌の患者を対象とした観察研究（ $N=316$ ）では、変異非保持者（BRCA が野生型の患者）より BRCA2 変異保持者の方が全生存率（ $HR=0.33$ ；95%CI=0.16~0.69； $P=0.003$ 、5 年生存率 61%対 25%）と無増悪生存率（ $HR=0.40$ ；95%CI=0.22~0.74； $P=0.004$ 、3 年無増悪生存率 44%対 16%）が有意に高かった¹⁹⁷。Gynecologic Oncology Group の臨床試験に参加した卵巣癌の女性 1345 人を対象とする観察研究では、BRCA2 変

異保持者において変異非保持者より有意に長い無増悪生存期間（ $HR=0.60$ ；95%CI=0.45~0.79； $P<0.001$ ）および OS（ $HR=0.39$ ；95%CI=0.25~0.60； $P<0.001$ ）が認められた¹⁸⁵。さらに BRCA2 変異保持者では、一次化学療法による奏効率が（非保持者および BRCA1 変異保持者と比較して）有意に高かった。対照的に BRCA1 変異には予後や化学療法に対する反応との関連は認められなかった¹⁹⁷。

BRCA1/2 変異保持者における卵巣癌の組織像は、漿液性癌と診断される傾向が強く、非保持者の卵巣癌と比べて異型度の高い場合が多いが、類内膜癌と明細胞卵巣癌も変異保持者の集団で報告されている^{183,184,188,199-201}。変異は非粘液性卵巣癌とも関連している^{187,189}。粘液性上皮性卵巣癌は、KRAS 変異や TP53 変異などの他の遺伝子変異と関連している可能性がある²⁰²。TP53 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）は LFS に関連している（下記参照）。非上皮性卵巣癌（例えば、胚細胞腫瘍、性索間質性腫瘍）には BRCA1/2 変異との有意な関連が認められていないが²⁰³、他の遺伝性腫瘍症候群に合併することがある。例えば、性索間質性腫瘍はポイツ-ジェガース症候群に合併する可能性があるが（下記参照）、セルトリ-ライディッヒ腫瘍はポイツ-ジェガース症候群と DICER1 関連疾患のどちらにも合併する²⁰⁴⁻²⁰⁹。最新のデータは、卵巣の低悪性度腫瘍（境界悪性上皮性卵巣腫瘍）も BRCA1/2 変異と関連していないことを示している¹⁸⁷。このため当委員会では、卵巣の低悪性度腫瘍の存在は遺伝学的検査の基準とみなしていない。興味深いことに、遺伝性乳癌リスクが高いが BRCA 変異が検出されない家系の女性では卵巣癌リスクが高くないことが前向き研究の結果から示唆されている。しかしながら、これらの結果は民族的特性と試験集団の大きさによる交絡があった可能性がある²¹⁰。

リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）を受けた *BRCA1/2* 変異保持者を対象とした研究では、卵巣および卵管の厳密な病理学的検査によって、4.5～9%の症例で潜在性の婦人科癌（オカルト癌）が確認された²¹¹⁻²¹³。卵管上皮内癌（TIC）は漿液性卵巣癌の早期の前駆病変と考えられるが、RRSO を受けた *BRCA1/2* 変異保持者の 5～8%に（他の病変の有無にかかわらず）TIC が検出された^{211,214,215}。*BRCA1/2* 変異保持者で発見されるこれらの早期悪性腫瘍については、卵管采ないし卵管遠位部が主な発生部位であると報告されている^{211,215,216}。TIC の発生頻度は RRSO を受けた *BRCA1/2* 変異の非保持者より保持者の方が高いようであるが^{215,216}、家族歴と *BRCA* 変異の状態で選択していない漿液性癌の患者群においても TIC の発生が確認されている²¹⁷。リスク低減（*BRCA1/2* 変異保持者）またはその他の婦人科的な適応で手術を受けた個人でも TIC の発生が確認されていることから、一般集団における TIC の発生率や意義は不明である。したがって現時点においては、婦人科的な適応に対して行われた病理学的評価で TIC が発見されただけでは、*BRCA* 検査の施行を正当化することはできない。

BRCA1/2 の生殖細胞系列変異に前立腺癌リスクの増加と関連があることが報告されており²¹⁸⁻²²⁰、この関連は進行または転移性前立腺癌で最も強くみられる²²¹⁻²²³。スペインの前立腺癌患者の大規模コホートを対象とした研究（N=2019）では、*BRCA1/2* 変異を保持する患者では、悪性度の高い前立腺癌（グリソンスコア ≥ 8 ）、リンパ節転移、遠隔転移の頻度が、変異のない患者より有意に高いことが示された²²⁴。家族歴や診断年齢で選択されていない転移性前立腺癌患者 692 人の検討では、5.3%で *BRCA2* 変異が、0.9%で *BRCA1* 変異が認められた²²³。さらに、治療センターのデータベースを用いた解析では、*BRCA1/2* および *ATM*（下記の「乳癌・卵巣癌と関連する他の病的バリエーション（pathogenic/likely

pathogenic）」を参照）変異の保持率は遠隔転移を有する患者で最も高い（8.2%）ことが示された。この研究ではまた、非保持者と比較して保持者の前立腺癌患者では生存期間が有意に短かったことが明らかにされた（それぞれ 5 年対 16 年； $P<0.001$ ）²²²。この関連は、人種、年齢、PSA およびグリソンスコアで調整した場合も依然として統計学的に有意であった。前立腺癌患者ではアシュケナージ系ユダヤ人家系にも *BRCA1/2* 変異との関連が認められ、*BRCA1* の保持率は 0%～2%、*BRCA2* の保持率は 1%～3%であった^{218,225-228}。

パネル検査の利用が増加していくのに先立ち、膀胱癌症例における *BRCA1/2* 変異の保持率は *BRCA1* で 1%～11%、*BRCA2* で 0%～17%であったことが研究により示されている²²⁹⁻²³⁷。ただし、それらの研究には家族性膀胱癌の患者^{232,233,236} やアシュケナージ系ユダヤ人家系の患者²³⁴ のみを対象としたものも含まれており、いずれも *BRCA1/2* 変異検査で陽性となる確率が高い可能性がある。パネル検査を用いたより最近の研究では、一部の膀胱癌は actionable な *BRCA1/2* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有していることが確認されている（*BRCA1* では 0%～3%、*BRCA2* では 1%～6%）²³⁸⁻²⁴²。膀胱癌の死亡率が高いことを考慮すると^{243,244}、患者に検査を行うという選択が可能な期間はあまり長くない可能性があるため、診断後速やかに患者の検査を行うことが、その家族にとって有益となる可能性がある。

いくつかの研究により、*BRCA* 変異保持者において子宮体部漿液性癌の特異的なリスク増加が示唆されている²⁴⁵⁻²⁴⁷。子宮摘出なしで RRSO を受けた *BRCA1* 変異を有する女性 1083 人を対象とした多施設共同前向きコホート研究の解析では、漿液性および/または漿液性類似の子宮内膜癌のリスクが高いことが示された²⁴⁸。しかしながら、*BRCA1/2* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者の一部で観察さ

れた子宮内膜癌のリスク増加は、それらの女性がタモキシフェン療法を受けていたことが主な理由であり、遺伝子変異の存在によるものではない可能性がある^{249,250}。アシュケナージ系ユダヤ人家系の子宮体部漿液性癌患者を対象とした5研究のメタアナリシスでは、子宮体部漿液性癌を有する女性ではBRCA1/2の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持頻度が対照群（同じくアシュケナージ系ユダヤ人家系）と比較して高いことが示された（OR=5.4、95%CI=2.2~13.1）²⁴⁵。

ある研究では、BRCA2変異を有する女性で白血病のリスクが高く（標準化罹患比[SIR]=4.76；95%CI=1.21~12.96；P=0.03）、化学療法を受けた女性では特に高かった（SIR=8.11；95%CI=2.06~22.07；P=0.007）²⁵¹。BRCA1/2変異を有する490家系の解析では、BRCA2変異保持者における眼内黒色腫のリスク増大が示された（RR=99.4；95%CI=11.1~359.8）²⁵²。

NCCNの推奨

当NCCN委員会は、BRCA1/2の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有する家系の血縁者に対して、近親度を問わず検査を考慮することを推奨する（アルゴリズムの「BRCA1/2の検査基準」を参照）。BRCA1/2の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が判明していない家系の血縁者では、以下で考察する検査基準を満たす者に対して検査を考慮すべきである。これらの基準に1つでも該当する場合は、さらに個別化したリスク評価、遺伝カウンセリング、しばしば遺伝学的検査と管理が必要となる。病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が検出される確率は家系の構成に応じて変動する。家族歴因子に基づくリスクの評価では、母方と父方の家系を個別に検討すべきである。以下に述べる検査基準について、「近親者」とは一方の家系（母方または父方）の第一度、第二度または第三度の近親者を指す。家

族歴が限られているか不明の個人（例えば、家系内で45歳以上まで生存した女性の第一度または第二度近親者が2人を下回る場合など）では、家族性の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が検出される確率が過小に推定される可能性がある。発症していない女性の近親者が多数いる家系では、病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の検出される可能性が非常に低くなることがある。遺伝学的検査の適切性は臨床的に判断するべきである。

当委員会は、以下の基準の1つ以上に加えて乳癌の既往を有する患者に対してBRCA1/2検査を考慮することを推奨する：

- 45歳以下で診断された
- 発端者および/または近親者が診断年齢を問わず2つ以上の更なる原発性乳癌（両側性乳癌または明らかに異なる複数の同側性乳癌が同時性または異時性に生じたもの）の診断を受けている
- 本人が46~50歳で乳癌の診断を受け、家族歴が不明または限られているか、診断年齢を問わず更なる原発性乳癌の診断を受けているか、近親者に年齢を問わず乳癌患者が1人以上いるか、もしくは近親者に高悪性度前立腺癌患者（グリソンスコア ≥ 7 ）が1人以上いる
- 60歳以下でトリプルネガティブ乳癌と診断された
- 本人の診断年齢にかかわらず、近親者に50歳以下で診断を受けた卵巣癌（卵管癌と原発性腹膜癌を含む）、転移性前立腺癌（生検および/または画像検査で証明され、遠隔転移巣およびregional bedまたは所属リンパ節を含む）、膀胱癌または乳癌患者が1人以上いる
- 近親者に年齢を問わず乳癌の男性患者がいる。

創始者バリエーションの症例では、その発生部位は生殖細胞系列であると高い信頼度で推定される。アシュケナージ系ユダヤ人家系で乳癌の既往がある患者では、検査基準を満たすためにこれ以上の家族歴は必要ないかもしれない。加えて、当NCCN委員会は、いずれも診断年齢にかかわらず、卵

巣癌、膵癌、転移性前立腺癌（画像検査または生検で証明）または男性乳癌の既往を有する患者に対する検査を推奨する。

診断年齢を問わず高悪性度前立腺癌（グリソンスコア ≥ 7 ）の既往を有する患者で、以下のいずれかに当てはまる場合には、検査の実施が推奨される：近親者に診断年齢を問わず卵巣癌、膵癌または転移性前立腺癌（生検および/または画像検査で証明され、遠隔転移巣および regional bed または所属リンパ節を含む）の患者もしくは 50 歳未満で診断された乳癌の患者が 1 人でもいる；診断年齢を問わず乳癌または前立腺癌の患者が 2 人以上いる；アッシュケナー系ユダヤ人家系である。

家族歴のみを有する（BRCA 関連癌の既往がない）個人では、検査を始めるに先立ち、検査結果を解釈する上での重大な限界について話し合うべきである。さらに、癌の診断を受けていない個人の検査は、家系内の発端者で検査を行えない場合にのみ考慮すべきである。癌の診断を受けていない個人が BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を保持している可能性を評価する上では、その個人の現在の年齢や家系図上でその個人と発症者の間にいる未発症の女性近親者の年齢といった因子に基づいて、臨床的に判断すべきである。

BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の検査基準を満たさない個人については、他の遺伝性症候群の検査を考慮すべきである。他の遺伝性症候群に関する基準を満たさない場合については、当委員会は NCCN スクリーニングガイドライン（www.NCCN.orgで入手可能）に従ったスクリーニングを推奨する。

本ガイドラインの目的は、遺伝性乳癌および/または遺伝性卵巣癌の一次および二次予防に関する情報を提供することである。したがって、本ガイドラインでは、遺伝性乳癌および/または遺伝性卵巣癌患者に対する分子標的療法の選択肢については具体的な推奨を提供しない。BRCA 関連

癌と診断された患者では、分子標的療法への適格性を判定する遺伝学的検査が有益となる可能性がある（www.NCCN.orgで入手可能な乳癌、卵巣癌および前立腺癌の NCCN ガイドラインを参照）。生殖細胞系列との比較がない条件で、あらゆる癌種を対象とする腫瘍プロファイリングで BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が検出された場合には、BRCA1/2 の遺伝学的検査を考慮すべきである。

リスク評価、カウンセリングおよび管理

本 NCCN ガイドラインでは、BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者であることが疑われる個人に遺伝学的検査を考慮すべきか否かを評価するなかで意思決定過程の一部を構成する、一連の具体的なリスク評価基準を詳細に提示している（アルゴリズムの「BRCA1/2 の検査基準」を参照）。遺伝性乳癌・卵巣癌症候群の検査基準を満たす個人には、リスク評価とカウンセリングに続いて、遺伝学的検査を考慮すべきである。BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）に関連する疾患は一般に成人期に発症することから、一般に 18 歳未満の小児における検査は推奨されないため、医学的な管理への影響はない²⁵³。若年発症乳癌の女性には BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の検査が推奨される（アルゴリズムの「BRCA1/2 の検査基準」を参照）。近年、こうした女性での検査率が上昇しており、40 歳未満で乳癌と診断された女性を対象としたある研究では、2006 年から 2013 年までの期間における検査率の上昇が示された（77–95%； $P < 0.001$ ）²⁵⁴。

BRCA1/2 に既知の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が認められる家系の個人には、それに応じた検査を行うべきである。BRCA1/2 に既知の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が認められない家系の個人（および検査基準を満たす個人）については、

BRCA1/2 の全塩基配列決定や大領域遺伝子再構成の検査を含めた、包括的な遺伝学的検査とすべきである。*BRCA1/2* に既知の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が認められる家系で、家族性バリエーションの検査で陽性となるか *BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の検査を受けていない個人では、アルゴリズムの「*BRCA 変異陽性例の管理*」で概要を示した (さらに以下で考察している) スクリーニングに関する推奨に従うべきである。

BRCA1/2 の病的 (pathogenic/likely pathogenic) な体細胞バリエーションは多くない。選択されていないスウェーデンの乳癌患者 273 人の検討では、*BRCA1/2* の体細胞変異が検出された割合は 3%であった²⁵⁵。腫瘍プロファイリングで病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が認められた場合は、*BRCA1/2* の遺伝学的検査を考慮すべきである²⁵⁶。

BRCA1/2 に既知の家族性の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が認められないアシュケナージ系ユダヤ人家系の個人については、まず 3 つの既知の創始者バリエーションについて検査を行い、その検査で病的 (pathogenic/likely pathogenic) な創始者バリエーションが陰性と判定された場合および祖先にアシュケナージ系以外の民族も含まれている場合 (または他の *BRCA1/2* 検査の基準を満たす場合) には、包括的な遺伝学的検査を考慮するというアプローチがある。しかしながら、新たな検査パネルが利用可能となったことから、多くの医師がこの段階的なアプローチから離れ、包括的な検査を選択することが増えている (「*Multi-gene testing*」を参照)。既知の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が認められない方の家系に癌の有意な家族歴がみられる場合は、追加検査も考慮してよい。

可能であれば常に、*BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を保持する可能性が最も高い家系内の患者を最初の検査対象とすべきである。家系内に患者が複数存在する場合は、以下に該当す

る患者を最初の検査対象として考慮すべきである：診断年齢が最も低い、両側性病変または複数の原発癌がある、他に癌を合併している (例えば、卵巣癌)、発端者との関係が最も近い。家系内に生存している乳癌または卵巣癌患者がいなかった場合は、*BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) との関連が想定される癌 (例えば、前立腺癌、膵癌、黒色腫) を発症した第一度または第二度近親者の検査を考慮する。LFS およびカウデン症候群の遺伝学的検査を考慮する場合にも同じ原則が適用される (下記参照)。

先に考察したように、未発症者の検査は、家系内の適切な発端者で検査を行えない場合にのみ考慮すべきである。病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 検査で陽性となった個人は、アルゴリズムの「*BRCA 変異陽性例の管理*」で概要を示した (さらに以下で考察している) スクリーニングに関する推奨に従うべきである。あるいは、病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を保持している可能性が次に高い別の近親者の検査を考慮してもよい。検査を受けていない個人や VUS が発見された個人 (情報価値のない検査結果) には、研究プログラムへの参加を勧めるか、既往歴と家族歴に基づいて個別化した推奨を示すべきである。

男女の *BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保持者に特異的なカウンセリングの課題として、膵癌および黒色腫の発生率の増加がある。また既知の *BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者に対する遺伝カウンセリングの重要性に加え、その家族のリスクも話し合うべきである。カウンセリングの課題 (特に男性乳癌に関するもの) も記載されているが、これには男性の *BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保持者における前立腺癌および膵癌リスクの増加も含まれている^{257,258}。

遺伝性乳癌・卵巣癌症候群の医学的管理の推奨は、*BRCA1/2* 保持者における疾患の早期発症、卵巣癌リスクの増加、男性乳癌リスクの認識に基づく。近親者に *BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者がいて遺伝学的検査を受けない個人は、*BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保持者と同じスクリーニング/管理ガイドラインに従ってフォローすべきである。*BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が確認された家系にあって家族性バリエーションの検査で陰性となった個人は、NCCN 乳癌検診と診断ガイドラインの推奨に従いフォローすべきである (www.NCCN.org で入手可能)。

スクリーニングに関する推奨

遺伝性乳癌・卵巣癌でみられる早期発症を反映して、標準の推奨と比べてかなり早期からの初期スクリーニングの重要性が強調される²⁵⁹。*BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の女性では、breast awareness の訓練と月 1 回の定期的な実施を 18 歳から、年 2 回の問診・視触診を 25 歳から開始すべきである。25 歳から 29 歳までは、乳房造影 MRI による年 1 回のスクリーニング (閉経までは月経周期の 7~15 日目に実施) または MRI が利用できない場合は年 1 回のマンモグラフィを受けるべきである。家族歴に 30 歳未満での乳癌診断が含まれる場合は、スクリーニングの開始年齢を個別に調整することができる^{27,259-262}。25~29 歳の年齢群では、マンモグラフィより乳房 MRI スクリーニングの方が望ましい。質の高い乳房 MRI スクリーニングには、乳房専用コイル、MRI ガイド下生検の施行、乳房 MRI に精通した放射線科医、地域での利用可能性が必要になる。30 歳から 75 歳までは、マンモグラフィと乳房造影 MRI の両方を年 1 回施行すべきである。75 歳以降の管理は、個別に検討すべきである。乳癌の治療を受けたが両側

乳房切除術は受けていない女性では、年齢に基づく推奨に従ってマンモグラフィと乳房造影 MRI によるスクリーニングを継続すべきである。マンモグラフィは過去数十年にわたり、乳癌の発見における標準的なスクリーニング法としての役割を果たしてきた。現在では、マンモグラフィ自体が乳癌の遺伝学的リスクの高い女性の死亡率を低下させることを示唆したデータは存在しない²⁶³。また、マンモグラフィでは偽陰性がよくみられ、偽陰性には *BRCA1/2* 変異の存在や高密度の乳房組織といった因子との間に相関が認められており²⁶⁴⁻²⁶⁷、これらはともに比較的若年の女性で高頻度に生じる。急速に増殖する乳腺腫瘍や悪性度の高い乳腺腫瘍 (これらも比較的若年の女性に多い) もマンモグラフィによるスクリーニング法での感度低下と関連付けられている^{264,268}。家族性乳癌の高リスク (*BRCA1/2* 変異が確認されたか家族歴から変異が疑われる場合) 女性におけるサーベイランス方法を比較した前向き研究では、乳癌を発見する上ではマンモグラフィ (33~59%) より MRI スクリーニング (77~94%) の方が感度が高いと一貫して報告されている。一部の報告では MRI の方が偽陽性率が高く、MRI スクリーニング (81~98%) による特異度は、マンモグラフィ (92~100%) より若干低いか同程度となった^{259-261,269-271}。この高リスク集団における超音波検査スクリーニングの感度 (33~65%) は、マンモグラフィでの感度と同程度とみられた^{259,269-271}。*BRCA1/2* 変異が確認された女性 (25~65 歳; N=496) における年 1 回の MRI およびマンモグラフィの実施を評価した最近の前向きスクリーニング試験 (1997~2009 年に実施) では、試験期間全体で見た MRI の感度はマンモグラフィと比較して有意に高かった (86% 対 19%; $P<0.0001$)²⁷²。年齢、変異の種類、腫瘍の浸潤性などの因子は、2 つのスクリーニング法の相対的な感度に有意な影響を及ぼさなかった。重要な点として、MRI スクリーニングにより発見された癌の大多数 (97%) は早期の腫瘍であった²⁷²。診断からのフォローアップ期間中央

値が 8 年の時点で生存していた患者 (n=24) のうち、遠隔再発を来した患者はいなかった。乳癌の家族歴を有するか乳癌リスクの増加と関連する遺伝子変異を有する女性 606 人の解析では、乳房 MRI スクリーニングの感度は 79%と報告されたが、特異度は 86%であった²⁷³。

前述の研究はすべて年 1 回実施のスクリーニング法を評価し、その多くは *BRCA1/2* の変異状態が確認されていない個人を含んでいた。*BRCA1* 変異保持者 1219 人と *BRCA2* 変異保持者 732 人を対象とした研究では、MRI と比較したときのマンモグラフィの感度の増分は、*BRCA1* 変異保持者 (3.9%) より *BRCA2* 変異保持者 (12.6%) の方が大きかった²⁷⁴。ある後ろ向き研究では、*BRCA1/2* 変異が確認された女性 (N=73) を対象に、6 ヶ月毎にマンモグラフィと MRI によるスクリーニングを交互に用いる別のスクリーニング間隔が評価された²⁷⁵。中央値で 2 年のフォローアップ期間の後、11 人の女性で 13 件の乳癌が発見され、うち 12 件は MRI スクリーニングにより発見されたが、6 ヶ月前のマンモグラフィでは発見されなかった。MRI スクリーニングの感度と特異度はそれぞれ 92%と 87%であった²⁷⁵。

家族性乳癌のリスクが高い女性における至適なサーベイランスアプローチは、依然として不明である (特に 25~30 歳の女性)。先行研究では、*BRCA1/2* 変異保持者におけるマンモグラフィによる放射線曝露と乳癌リスクの増加に関連がある可能性は低いと報告されているが^{276,277}、大規模コホート研究からの最近の報告では、若年で放射線に曝露された女性におけるリスク増加が示唆されている²⁷⁸。後ろ向きコホート研究 (GENE-RAD-RISK 研究から) では、*BRCA1/2* 変異を保持する女性 (N=1993) において、30 歳未満での診断目的の放射線曝露 (マンモグラフィを含む) に乳癌リスク増加との関連が認められた²⁷⁸。このため、MRI 検査をサーベイランス戦略に組み込むことの潜在的な有益性には、

腫瘍を発見する上での MRI スクリーニングの感度の高さに加え、マンモグラフィに伴う放射線リスクを最小化することも含まれる可能性がある。しかしながら、MRI を採用すれば、マンモグラフィと比べて偽陽性率や費用が高まる可能性がある。デジタルマンモグラフィ (2 次元 [2D]) をデジタル乳房トモシンセシス (DBT) と併用することで、癌の検出精度が向上し、偽陽性による再検査率が低下するようである²⁷⁹⁻²⁸⁸。トモシンセシスは、移動する X 線源とデジタル検出器を用いて、3 次元 (3D) データの取得を可能にする。得られたデータをコンピュータアルゴリズムを用いて再構築して、薄い断層画像を生成する。2 次元画像と DBT を併用することで、放射線被曝量はマンモグラフィ単独の 2 倍になる。しかしながら、この放射線量の増加は米国食品医薬品局 (FDA) が標準のマンモグラフィに設定した線量限度を下回っている。2 次元合成画像を作成する新しいトモシンセシス技術によって放射線量を最小限に抑えることが可能であり、従来のデジタル画像は不要になる可能性もある^{280,289,290}。当委員会は、マンモグラフィを施行する際にはトモシンセシスを考慮するよう推奨する。30 歳未満の *BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保持者においては、マンモグラフィでの放射線被曝の潜在的リスクと腫瘍の検出感度の低さから、マンモグラフィより乳房 MRI スクリーニングの方が望ましい。

適切な画像診断法およびサーベイランス間隔は現在も研究中である。*BRCA1/2* の変異保持者における年 1 回の複数のスクリーニング戦略を評価したコンピューターシミュレーションモデルに基づく報告では、放射線リスク、平均余命および偽陽性率を考慮した場合、25 歳からの年 1 回の MRI と 30 歳からのデジタルマンモグラフィ/MRI の交互施行を含めたスクリーニングアプローチが最も有効な戦略であることが示された²⁹¹。家族性乳癌の高リスク者を対象として複数のサーベイランス戦略を評価するために、今後は前向き研究を実施する必要がある。乳癌の遺伝学的

素因を有する 25 歳以上の女性については、スクリーニングマンモグラフィと問診・視触診に加えて MRI を年 1 回施行する方法が ACS ガイドラインで支持されている²⁷。

BRCA1/2 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) が確認された (または家系内で判明している病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の存在からそのバリエントの保持が強く疑われる) 女性の検査後カウンセリングには、リスク低減乳房切除術および/または RRSO についての話し合いが含まれる。これらのリスク低減手術に関するカウンセリングには、癌リスクに対する低減/保護効果、手術に伴うリスク、乳房再建の選択肢、更年期障害の管理、生殖に関する希望についての話し合いを含めるべきである。リスク低減手術を受けることの心理社会的側面や生活の質に関する面に言及することも重要である²⁹²。

卵巣癌スクリーニングの方法に十分な感度と特異度があるかどうかを評価した研究では、様々な結果が得られている。経膈超音波検査 (TVUS) と CA-125 を併用する複合的なスクリーニングと TVUS を単独で行う場合またはスクリーニングを行わない場合を比較した UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) では、複合的なスクリーニングの方が早期癌の検出により有効であることが示されたが、中央値で 11 年間の追跡後には有意な死亡率低下は認められなかった^{293,294}。UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UK FOCSS) の第 II 相では、卵巣癌の推定生涯リスクが 10%以上の女性 4348 人が、4 カ月毎の血清 CA-125 検査 (結果の解釈には Risk of Ovarian Cancer Algorithm [ROCA] を採用した) と TVUS (年 1 回または ROCA スコアが異常であった場合は 2 カ月以内) による卵巣癌スクリーニングを受けた²⁹⁵。スクリーニングプロトコルが実施された結果、13 人が卵巣癌と診断され、13 人中 5 人が早期癌として診断された。1 年以内に発生する卵巣癌を検出する上でのスクリーニングプロトコルの感度、

陽性適中率および陰性適中率は、それぞれ 94.7%、10.8%、100%であった。卵巣癌の家族性/遺伝学的リスクが高い女性 3692 人を対象とした 3 つ目の研究では、ROCA に基づくスクリーニングプロトコル (3 カ月毎の血清 CA-125 検査と年 1 回または CA-125 検査結果に応じてより早いタイミングでの TVUS) によって卵巣の偶発癌が 6 つ発見され、うち半数が早期であった²⁹⁶。これらの研究で得られた結果は、高リスク女性で ROCA に基づく卵巣癌スクリーニングプロトコルに従った場合により早期に発見できる可能性を示唆しているが、このスクリーニングプロトコルが生存期間に影響を及ぼすかどうかは不明である。BRCA1/2 保持者における卵巣癌のリスク管理の標準は現在も RRSO である。RRSO を選択しない女性については、30~35 歳から医師の判断で TVUS および血清 CA-125 検査を考慮してもよい。

BRCA1/2 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の検査陽性の男性は 35 歳から年 1 回の問診・視触診を受け、乳房自己検診の訓練と月 1 回の定期的な実施を始めるべきである。男性乳癌はまれであるため、男性における乳房画像検査を支持するデータは非常に限られていることから、当委員会は定期的なマンモグラフィを推奨しない。45 歳から開始する前立腺癌のスクリーニングは、BRCA2 保持者には推奨すべきであり、BRCA1 保持者では考慮すべきである。NCCN 前立腺癌早期発見ガイドラインを参照のこと (www.NCCN.orgで入手可能)。

BRCA1/2 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の検査陽性の男女で、黒色腫スクリーニングのための全身の皮膚および眼の診察と検討中の膵癌スクリーニングプロトコルを考慮すること。癌の既往歴または家族歴に従って個別化したスクリーニングアプローチを採用してもよい。International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium は、膵癌の家族歴があり、BRCA2 変異を有する患者に対して膵癌のスクリーニングを推奨している²⁹⁷。超音波内視鏡検査 (EUS)

および内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）がスクリーニング手法の候補として特定されたが、同コンソーシアムは、最適なスクリーニングスケジュールについて更なる研究が必要と認識している。

リスク低減手術

両側全乳房切除術

6 試験を対象としたメタアナリシス（N=2555）では、予防的両側乳房切除術により乳癌リスクが減少することが示された（RR=0.11；95% CI=0.04~0.32）²⁹⁸。しかし、このリスク低減手術と全死亡率低下との有意な関連は認められなかった。中央値 13~14 年間のフォローアップ期間の後ろ向き解析で、中~高リスク女性および既知の *BRCA1/2* 変異保持者においてリスク低減両側乳房切除術（RRM）により乳癌発症リスクが 90%以上減少することが示された^{299,300}。*BRCA1/2* 変異を保持する女性が RRM により乳癌から高度に防御されとの結論が、フォローアップ期間の短い小規模前向き試験の結果により裏付けられた^{301,302}。

当 NCCN ガイドライン委員会は、女性に対する RRM の選択肢をケースバイケースで話し合うことを支持する。このような手術で得られるリスク低減効果および癌リスクの程度に関するカウンセリングを実施すべきである。*BRCA1/2* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者では、乳癌リスクが年齢とともに増加し続けるため¹²⁰、カウンセリングでは家族歴に加えて年齢および平均余命を考慮すべきである。

RRM の潜在的な心理社会的影響については十分研究されていないが、これに対処することが重要である³⁰³。手術前の集学的カウンセリングが推奨され、カウンセリングでは、手術のリスクおよび利益と乳房再建術の選択肢に関しても話し合うべきである。多くの女性にとり RRM 後の即時乳房再建術が 1 つの選択肢となり、即時または後の乳房再建を考えている女性では再建外科医との早期のカウンセリングが推奨され

る³⁰⁴。更なるデータが必要であるが、乳頭温存乳房全切除術は、*BRCA1/2* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有する患者に対する安全かつ有効なリスク低減戦略であることが示唆されている³⁰⁵。

両側卵管卵巣摘出術

BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を保持する女性は、乳癌と卵巣癌（卵管癌と原発性腹膜癌を含む）両方のリスクが高い^{181,182}。*BRCA1/2* 変異保持者における卵巣癌リスクは通常乳癌リスクより低いと考えられるが^{118,119,306}、確実な早期発見法がなく、進行卵巣癌の予後が不良なため、これらの女性では出産終了後の両側 RRSO の施行が支持される。

BRCA1/2 の変異を有する 5783 人の女性を対象とした前向き観察研究では、卵巣癌は *BRCA2* 変異を有する個人（0.6%）よりも *BRCA1* 変異を有する個人（4.2%）で多くみられることが示された³⁰⁷。*BRCA1* 変異の保持者では、リスク低減手術中に発見された卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の有病率が 40 歳未満では 1.5%、40~49 歳では 3.8%であった³⁰⁷。発生率が最も高かった年齢層は、*BRCA1* 変異の保持者で 50~59 歳（年間リスク 1.7%）、*BRCA2* 変異の保持者で 60~69 歳（年間リスク 0.6%）であった。したがって、RRSO の推奨年齢は、*BRCA1* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有する女性の方が *BRCA2* バリエーションを有する女性より低く設定できる可能性がある。

BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）保持者における卵巣癌リスクを低減する RRSO の有効性が、多くの研究で立証されている。例えば、*BRCA1/2* 変異保持者を対象とした 10 試験のメタアナリシスの結果は、RRSO 後の卵巣または卵管癌リスクの約 80%の軽減を示している³⁰⁸。*BRCA1/2* の病的変異を保持する女性を対象とした大

規模前向き研究（ $N=1079$ ）で、3年間のフォローアップ期間中の *BRCA1* に関連する婦人科腫瘍のリスク（卵巣、卵管、原発性腹膜癌など）は、RRSO では観察に比較して 85% の有意な減少を示した（ $HR=0.15$ ； $95\%CI=0.04\sim0.56$ ； $P=0.005$ ）³⁰⁹。*BRCA1/2* 変異を有する 5783 人の女性を対象とした観察研究では、リスク低減卵巣摘出術は卵巣癌、卵管癌および腹膜癌のリスクを 80%（ $HR=0.20$ ； $95\%CI=0.13\sim0.30$ ）、全死亡率を 77%（ $HR=0.23$ ； $95\%CI=0.13\sim0.39$ ）低下させることが示された³⁰⁷。RRSO は *BRCA1* 変異保持者では全年齢で死亡率低下につながるが、*BRCA2* 変異保持者における RRSO には 41～60 歳での死亡率低下との関連のみが認められる³⁰⁷。

原発性腹膜癌のリスクが残る（1～4.3%）ことを報告した研究もある^{212,308,310-313}。RRSO 後に腹膜癌を発症した *BRCA1/2* 変異保持者 36 名の解析では、86% が具体的には *BRCA1* 変異保持者であったことが示された³¹⁴。RRSO 後に腹膜癌を発症しなかった *BRCA1/2* 変異保持者 113 名と比較すると、最終的に腹膜癌を発症した女性では RRSO を受けた時点の年齢が高く（ $P=0.025$ ）RRSO での検体において漿液性卵管上皮内癌（STIC）の割合が高かった（ $P<0.001$ ）ことから、リスク低減手術の一部として卵管を摘出することが支持される。さらに、多施設共同前向きコホート研究（ $N=1083$ ）の解析では、子宮摘出なしで RRSO を受けた *BRCA1* 変異を有する女性で漿液性および/または漿液性類似の子宮内膜癌リスクが高いことが示された²⁴⁸。

RRSO は高リスク女性における婦人科癌発見の機会となりうる。966 件の RRSO の解析では、*BRCA1* 変異保持者の 4.6% と *BRCA2* 変異保持者の 3.5% で浸潤性または上皮内卵巣腫瘍、卵管腫瘍または腹膜腫瘍が発見されたことが示された³¹⁵。*BRCA1/2* 変異の存在は、RRSO における臨床的に不顕性の腫瘍の発見と関連していた（ $P=0.006$ ）。

RRSO は *BRCA1/2* 変異保持者での乳癌リスクを低減することも報告されている^{298,308,312,313,316}。RRSO を受けた *BRCA1/2* 変異保持者でみられる乳癌リスクの低下には、外科的な卵巣摘出後に起きるホルモン曝露量の減少が関連している可能性がある。Eisen らによる国際症例対照研究において、*BRCA1* 変異保持者と *BRCA2* 変異保持者で RRSO 後にそれぞれ 56%（ $OR=0.44$ ； $95\%CI=0.29\sim0.66$ ； $P<0.001$ ）と 43%（ $OR=0.57$ ； $95\%CI=0.28\sim1.15$ ； $P=0.11$ ）の乳癌リスクの減少（経口避妊薬使用および出産歴で補正）が報告された³¹⁶。*BRCA1/2* 変異を保持し RRSO を受けた女性とサーベイランスのみを選択した変異保持者で乳癌リスクを比較した他の 2 試験で、 HR は 0.47（ $95\%CI=0.29\sim0.77$ ）³¹³ と 0.30（ $95\%CI=0.11\sim0.84$ ； $P=0.022$ ）³¹¹ と報告された。これらの試験はさらにメタアナリシスで裏付けられた。このメタアナリシスで、*BRCA1/2* 変異保持者で RRSO 後の乳癌リスクは約 50% の同程度の減少を示すことが明らかになった³⁰⁸。

前向きコホート研究の結果は、*BRCA2* 変異保持者では *BRCA1* 変異保持者に比較して RRSO に関連する乳癌リスクの減少がより大きい可能性を示している³⁰⁹。*BRCA1/2* 変異を有する I 期または II 期乳癌の女性 676 人を対象とした別の後ろ向き解析では、*BRCA1* 変異保持者では卵巣摘出術に乳癌による死亡リスク減少との関連が認められたが（ $HR=0.38$ ； $95\%CI=0.19\sim0.77$ ； $P=0.007$ ）、*BRCA2* 変異保持者では同様の関連がみられなかった（ $P=0.23$ ）³¹⁷。ER 陰性乳癌の *BRCA1/2* 変異保持者では、死亡リスクにも有意な影響がみられた（ $HR=0.07$ ； $95\%CI=0.01\sim0.51$ ； $P=0.009$ ）。

オランダから報告された前向きコホート研究（ $N=822$ ）では、*BRCA1/2* 変異保持者において RRSO を選択した場合と選択しなかった場合で乳癌発生率に統計学的有意差が認められず、変異遺伝子が *BRCA1* か *BRCA2* かは無関係であった³¹⁸。著者らは、50% の乳癌リス

ク減少を示した過去の研究での知見にはバイアス、具体的には比較群に乳癌または卵巣癌の既往を有する患者が含まれたことと immortal person-time bias が影響を及ぼしていた可能性がある」と主張した。この解析の結果を immortal person-time bias について補正した研究では、引き続き *BRCA1/2* 変異保持者において乳癌発生に対する RRSO の防御効果が認められた ($HR=0.59$; $95\%CI=0.42\sim0.82$; $P<0.001$)³¹⁹。

40 歳以下で RRSO を受けた *BRCA1* 変異を保持する女性 ($OR=0.36$; $95\%CI=0.20\sim0.64$) では、41~50 歳でこの手技を受けた *BRCA1* 変異保持者 ($OR=0.50$; $95\%CI=0.27\sim0.92$) に比較してより大きい乳癌リスクの減少がみられた³¹⁶。51 歳以降の女性の数が少なかったが、このグループの女性では乳癌リスクの有意な減少は認められなかった³¹⁶。しかし Rebbeck らの結果も年齢 50 歳以降の RRSO は乳癌リスクの顕著な減少と関連しないことを示唆する³¹²。より最近の研究では、*BRCA1/2* 変異保持者 ($N=3,722$) において卵巣摘出術に乳癌リスク低下との有意な関連は認められなかった³²⁰。しかしながら、50 歳未満で乳癌と診断された *BRCA2* 変異保持者の層別解析では、卵巣摘出術に伴って乳癌の 82% の減少が認められた ($HR=0.18$; $95\%CI=0.05\sim0.63$; $P=0.007$)。 *BRCA1* 変異保持者におけるリスク低下は統計学的に有意ではなかった ($P=0.51$)。年齢と変異の種類 (*BRCA1* 対 *BRCA2*) を考慮に入れた場合の乳癌リスクに対する RRSO の影響に関してデータが限られているため、RRSO の至適な施行年齢を具体的に特定するのは困難である。

RRSO を受ける女性での短期ホルモン補充療法 (HRT) については、手術による乳癌リスクの減少を打ち消さないと報告されている³²¹。さらに *BRCA1* 変異保持者の症例対照研究では、閉経後の *BRCA1* 変異保持者に HRT の施行と乳癌リスクの増加の関連性は認められなかった³²²。しかしながら、非ランダム化試験に特有の限界を考慮すると、変異保持者で RRSO 後に HRT の施行を考慮する場合は注意が必要である^{323,324}。

卵管摘出術 (salpingectomy: 卵巣を残して卵管を切除する) の施行率が上昇しており、特に 50 歳未満の女性で顕著である³²⁵。この手術の安全性および実施可能性については、いくらかのエビデンスが得られているが^{325,326}、卵巣癌のリスクを低下させるという点での有効性に関しては、更なるデータが必要である^{292,327}。さらに、*BRCA1/2* の変異保持者で卵管摘出術を受けたが卵巣摘出術を受けていない人は、卵巣摘出術を受けた *BRCA1/2* の変異保持者で得られる 50% の乳癌リスク低減は得られない可能性がある。したがって現時点で、当委員会は *BRCA1/2* の変異保持者におけるリスク低減卵管摘出術の単独施行を標準治療として推奨しない。卵巣摘出術を遅れて行う interval salpingectomy の臨床試験が進行中である (例えば、NCT02321228、NCT01907789)。

いくつかの研究により、*BRCA* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) と子宮体部漿液性癌との関連が示唆されているが、タモキシフェンの使用で調整した場合、子宮悪性腫瘍の全体的なリスクは増加していなかった^{245,246,248}。RRSO を受けることを選択する患者に対しては、医療従事者は同時に行う子宮摘出術のリスクとベネフィットについて話し合ってもよいが、*BRCA* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) と子宮体部漿液性癌の発生との関連の程度を決定するには更なるデータが必要である。

当 NCCN ガイドライン委員会は、*BRCA1/2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が判明している女性に対して RRSO (*BRCA1* の病的バリエーション [pathogenic/likely pathogenic] の保持者では典型的には 35~40 歳で施行) を推奨する。*BRCA2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者では卵巣癌の発症が遅い傾向があるため、このような女性では、家系内の卵巣癌診断年齢のためにこの予防的手術を考慮する年齢を引き下げる必要がない限り、卵巣癌のリスク管理を目的とする RRSO を 40~45 歳まで延期することは妥当である³⁰⁷。 RRSO は最後の出産が終了した時点でのみ考慮すべきである。手術時に

腹腔洗浄を施行すべきであり、また病理学的評価には卵巣および卵管の薄切切片を含めるべきである^{213,214}。標本の評価の詳細については、CAPが公表したプロトコル（2009年）を参考にすることができる³²⁸。発見後の治療についてはNCCN卵巣癌ガイドラインを参照のこと（www.NCCN.orgで入手可能）。

RRSOを受けるという判断は複雑な問題であり、特に一般に推奨される年齢（35歳）より前にRRSOを受けることを患者が希望する場合は、理想的には婦人科腫瘍専門医と相談して判断すべきである。言及しておくべき話題として、生殖に対する影響、乳癌および卵巣癌のリスクに対する効果、早期閉経に伴うリスク（例えば、骨粗鬆症、心血管疾患、認知機能の変化、血管運動症状の変化、性的懸念）、その他の医学的問題などがある。当委員会は、RRSOを検討している患者が、手術により生活の質にどのような影響が生じる可能性があるかを理解するプロセスを婦人科腫瘍専門医が支援することを推奨する。

化学予防

選択的エストロゲン受容体調節薬（タモキシフェン、ラロキシフェン）の使用により、乳癌の発症リスクが高いとみられる閉経後女性で浸潤性乳癌のリスクが低下することが示されている³²⁹⁻³³⁴。しかしながら、BRCA1/2の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有する患者におけるこれらの薬剤の具体的な使用については、ごく限られたデータしか得られていない。前述のように、乳癌と診断されたBRCA1/2の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者では対側の乳房腫瘍を生じるリスクが高い。BRCA1/2変異保持者を評価した最大規模の前向き症例集積研究では、対側乳癌の平均累積生涯リスクはBRCA1変異保持者で83%、BRCA2変異保持者で62%と推定された¹²³。対側の乳房組織が正常な（かつ卵巣摘出術および化学予防を受けていない）BRCA1/2変異陽性患者における10年後の対側乳癌の推定リスクは40%

である³³⁵。Hereditary Breast Cancer Clinical Study Groupの症例対照研究では、タモキシフェンの使用は対側乳癌に対する保護効果につながり、オッズ比（OR）はBRCA1変異保持者では0.38（95%CI=0.19～0.74）から0.50（95%CI=0.30～0.85）、BRCA2変異保持者で0.42（95%CI=0.17～1.02）から0.63（95%CI=0.20～1.50）であったことを報告している^{336,337}。これは、乳癌を発症したBRCA1/2変異保持者において対側腫瘍のリスクが約45～60%低減したということになる。このデータは、BRCA1/2変異保持者で卵巣摘出術を受けたサブセットにおけるタモキシフェンの保護効果については一貫しなかった。加えて、腫瘍のエストロゲン受容体の発現状態についてはデータが入手できなかった。Breast Cancer Prevention Trial（BCPT）におけるBRCA1/2変異を保持する健康被験者のサブセットの評価で、タモキシフェン投与を受けたBRCA2変異保持者ではプラセボに比較して乳癌リスクが62%減少したことが明らかになった（リスク比=0.38；95%CI=0.06～1.56）³³⁸。しかし、本試験参加中に乳癌を発症した288人の女性の解析から、BRCA1変異保持者ではタモキシフェンの使用は乳癌リスク減少と関連しないことが示された³³⁸。これらの知見はBRCA1変異保持者ではBRCA2変異保持者に比較してエストロゲン受容体陰性腫瘍の発生の可能性が高いことに関連すると考えられる。しかし、この解析にはBRCA1/2変異保持者数が極めて少ない（n=19；乳癌と診断された参加者の7%）という限界があった。エストロゲンに依存したBRCA1の発現制御に関与する遺伝子（ZNF423およびCTSO遺伝子）に頻度の高い一塩基多型が同定されている³³⁹。これらの遺伝子変異は、選択的エストロゲン受容体調節薬による治療中の乳癌リスクの変化に関わっており、最終的には個々の患者でこれらの化学予防アプローチが有益となる可能性を予測する方法となるかもしれない。

既知のBRCA1/2の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を保持する女性における経口避妊薬の癌リスクに対する影響に関するエビデ

ンスについて、経口避妊薬が卵巣癌リスクを *BRCA1* 変異保持者で 45～50%、*BRCA2* 変異保持者で 60%減少させることが、症例対照研究で立証されている^{340,341}。さらに、リスクの減少は経口避妊薬の使用期間が長いほど大きくなるようであった³⁴¹。卵巣癌を発症した ($n=1503$) または発症していない ($n=6315$) 多数の *BRCA1/2* 変異保持者を対象としたメタアナリシスでは、*BRCA1* 変異保持者 (要約相対リスク [SRR] = 0.51 ; 95%CI = 0.40～0.65) および *BRCA2* 変異保持者 (SRR = 0.52 ; 95%CI = 0.31～0.87) のいずれでも、経口避妊薬の使用により卵巣癌リスクが約 50%と有意に減少していた³⁴²。1 つのコホート研究 ($N=3,181$) と 3 つの症例対照研究 (症例 1,096 例、対照 2,878 例) を含めた別のメタアナリシスでも、卵巣癌と経口避妊薬の使用歴との間の負の関連が示されている (OR = 0.58 ; 95%CI = 0.46～0.73)³⁴³。

BRCA1/2 変異保持者における乳癌リスクに対する経口避妊薬使用の影響に関する研究で相反するデータが報告されている。ある症例対照研究では、*BRCA1* 変異保持者で経口避妊薬使用は中程度であるが統計的に有意な乳癌リスク増加と関連したが (OR = 1.20 ; 95%CI = 1.02～1.40)、*BRCA2* 変異保持者では関連しなかった³⁴⁴。*BRCA1* 変異保持者での経口避妊薬による乳癌リスクは、5 年以上の経口避妊薬使用 (OR = 1.33 ; 95%CI = 1.11～1.60)、40 歳未満で診断された乳癌 (OR = 1.38 ; 95%CI = 1.11～1.72)、1975 年以前の経口避妊薬使用 (OR = 1.42 ; 95%CI = 1.17～1.75) と有意に関連した³⁴⁴。別のある症例対照研究では *BRCA1/2* 変異保持者のいずれでも、1 年以上の経口避妊薬使用に乳癌リスクとの有意な関連は認められなかった³⁴⁵。しかし *BRCA2* 変異保持者では、5 年以上の経口避妊薬使用に乳癌リスク増加との有意な関連が認められ (OR = 2.06 ; 95%CI = 1.08～3.94)、1975 年以降の経口避妊薬使用症例のみを考慮した場合も同様の結果が得られた³⁴⁵。その他の症例対

照研究では、*BRCA1/2* 変異保持者で経口避妊薬使用 (特に 1975 年以降の低用量製剤の使用) と乳癌リスクに有意な関連がないことが報告されている^{346,347}。実際、ある研究では *BRCA1* 変異保持者で 1 年以上の低用量経口避妊薬の使用が乳癌リスクの顕著な減少と関連したが (OR = 0.22 ; 95%CI = 0.10～0.49 ; $P < 0.001$)、*BRCA2* 変異保持者ではこのような関連はみられなかった³⁴⁷。これらの症例対照研究で使用された研究デザインの違いが研究間の結果の比較を困難にしており、相反する結果の原因と考えられる。研究デザインで研究の「対照」集団を規定する基準 (*BRCA1/2* 変異非保持者と癌診断されていない変異保持者など)、乳房または卵巣癌の家族歴の判断、検討した集団のベースライン人口統計学的特性 (国籍、民族、地理的地域、年齢層など)、乳癌発症年齢、使用した経口避妊薬の剤形や期間などの因子が異なる。2 つのメタアナリシスにより、*BRCA1/2* 変異保持者では経口避妊薬の使用に乳癌リスクとの有意な関連はないことが示された^{342,343}。

生殖の選択肢

生殖年齢で *BRCA1/2* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) 保持者であることが判明した個人の家族計画決定に、遺伝学的検査の結果が重大な影響を及ぼす可能性がある。子孫における *BRCA1/2* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持状態に対する懸念を示すカップルに対しては、出生前診断、着床前遺伝子診断 (PGD)、生殖補助医療など生殖の選択肢に関するカウンセリングが必要であろう。このようなカウンセリングでは、生殖の選択肢の潜在的なリスク、利益、限界について包括的な話し合いをすべきである。

出生前診断には初期胚、絨毛膜絨毛または羊水細胞検体を利用した着床後遺伝子解析があり、遺伝学的検査は通常妊娠 12～16 週に実施され、検査結果によっては妊娠中絶の決断に至る場合がある^{348,349}。この 20 年

間に PGD が初期胚での遺伝学的検査の代替法として登場した。PGD では、体外受精（IVF）後の発生のごく初期の胚（6～8 細胞）の 1～2 細胞を検査する。この手順を用いると、変異のない胚を選択して子宮に移植することができ^{348,349}、妊娠中絶を回避できる可能性がある。PGD 過程ではカップルの受精能にかかわらず（不妊の問題のないカップルにも適用される）IVF の使用が必要で、IVF で常に妊娠に成功するとは限らない。最後に、カップルの地理的な問題でこの技術や専門知識を容易に利用できない可能性もある。

出生前診断や PGD 利用の判断では、様々な医学的および個人的因子を考慮しなければならない。医学的な検討事項として、遺伝性癌発症年齢、浸透率、癌の重症度および関連する罹患率と死亡率、効果的な癌リスク低減法や有効治療の利用可能性などの因子がある^{348,349}。例えば、カップルの両者が *BRCA2* 変異を保持している場合は、子にまれな常染色体劣性遺伝疾患であるファンコニ貧血が発症するリスクが高いため、PGD を考慮してもよい⁶¹。両アレルの *BRCA1* 変異によってファンコニ貧血様の疾患が発生した症例が報告されている³⁵⁰。出生前診断または PGD については、浸透率が非常に高いか発症年齢が低い重度の遺伝性疾患に対しては比較的良好に確立されているが、浸透率が低いか発症年齢が高い疾患（遺伝性乳房・卵巣癌症候群など）での利用には、倫理面および規制面の観点から依然いくらかの議論がある。

出生前診断または PGD 利用を決断するうえで考慮すべき個人的な問題としては、個人の倫理的信念、価値観、文化的・宗教的信念、社会的・経済的因子がある。遺伝性乳房・卵巣癌の高リスク女性で実施された調査結果に基づくと、回答者の 50～75%が PGD は高リスク者に対する容認できる選択肢と考えていたが^{351,352}、自身が PGD を受けることを考慮していたのはわずか約 14～33%であった^{351,353}。高リスク男性を対象と

した調査（N=228；*BRCA* 変異の保持者；またはパートナーまたは第一度近親者が *BRCA* 変異の保持者）では、このような男性の 80%が PGD を知らないことが示された。PGD の定義について知らされた後に 34%が PGD を利用する選択肢を考慮することが示唆された³⁵⁴。重要なことに、高リスク女性および男性のほとんどで PGD についての知識がほとんどまたは全くないことを調査は示しており^{352,354,355}、生殖の選択肢の可能性に関する正しい認識と教育の必要性が浮き彫りになった。

BRCA1/2 変異保持者で PGD および IVF を使用した出産の成功例が報告されているが^{356,357}、公表文献のデータは依然極めて限られている。さらに *BRCA1/2* の病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）の保持者における PDG および生殖補助医療の長期間安全性と転帰に関するデータはまだ得られていない。

リ-フラウメニ症候群

LFS は、*TP53* の病的バリエント（pathogenic/likely pathogenic）に関連するまれな遺伝性腫瘍症候群である⁹⁹。遺伝性乳癌症例のわずか約 1%に關与すると推定されているが³⁵⁸、他の研究では、*TP53* 遺伝子の生殖細胞系列変異の頻度は推定で 5,000 分の 1 から 20,000 分の 1 と、これまで考えられていたよりも高い可能性が示唆されている^{359,360}。NCCN 加盟施設および NCI が維持している LFS 症例登録に報告されている家系は約 300 のみである³⁶¹。腫瘍抑制遺伝子 *TP53* は 17 番染色体上にあり^{362,363}、*TP53* 遺伝子産物の蛋白（p53）は細胞核内に存在して直接 DNA に結合する。「ゲノムの守護者」と呼ばれ細胞周期の制御やアポトーシスで重要な役割を果たす³⁶²⁻³⁶⁴。*TP53* 遺伝子の生殖細胞系列変異は、LFS の古典的定義（アルゴリズムの「リ-フラウメニ症候群の検査基準」を参照）に合致する家系の 50%以上（一部の研究では 70%以上）で認められる^{99,359,365}。これらの基準を満たすが *TP53* の生殖細胞系列変

異は認められない家系で他の遺伝子変異の可能性を検討するため、更なる研究が必要である³⁶⁶。

LFS は高い生涯癌リスクと関連する浸透率の高い癌症候群である。NCI Li-Fraumeni Syndrome Study (N=286) の解析では、癌の生涯累積発生率はほぼ 100%であった³⁶⁷。LFS は早期に発生する様々な腫瘍を特徴とし、軟部肉腫、骨肉腫（ただしユーイング肉腫は LFS との関連性が低い）、閉経前乳癌、結腸癌、胃癌、副腎皮質癌、脳腫瘍と関連する^{99,359,361,364,368-373}。肉腫、乳癌、副腎皮質腫瘍および特定の脳腫瘍は TP53 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者でみられる癌の大半を占め、またある研究で生殖細胞系列 TP53 遺伝子変異を有する全家系の 1 人以上でこれらの癌の 1 つ以上が認められたため、LFS の「主たる」癌（“core”cancer）と呼ばれている³⁵⁹。低二倍体の急性リンパ芽球性白血病も LFS と関連するほか^{374,375}、症例報告により黒色腫と LFS の関連が示唆されている^{376,377}。

NCI Li-Fraumeni Syndrome Study (N=286) では、女性における乳癌、軟部肉腫、脳腫瘍、骨肉腫の 70 歳までの累積発生率が、それぞれ 54%、15%、6%、5%であることが示された³⁶⁷。男性での 70 歳までの累積発生率は、軟部肉腫、脳腫瘍、骨肉腫でそれぞれ 22%、19%、11%である。興味深いことに 2 つの後ろ向き研究により、TP53 の生殖細胞系列変異を有する個人では HER2 陽性乳癌の頻度が非常に高い（評価した乳腺腫瘍の 67~83%）ことが報告されており、HER2 の増幅が TP53 の生殖細胞系列変異と関連して発生することが示唆される^{378,379}。この HER2 陽性乳癌と TP53 の生殖細胞系列変異との関連については、このような患者では HER2 を標的とする分子標的薬を取り入れた再発予防のための薬物療法が有益となる可能性があることから、更なる研究が必要である。

LFS 患者では幼児期に特定の癌（例えば、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質癌）が発症することが多く³⁷⁰、一生の間に複数の原発癌が発生するリスクが高い³⁸⁰。小児軟部肉腫の患者 159 人の家族歴を収集したデータの分離比解析では、TP53 の生殖細胞系列変異を有する患者の癌リスクが 45 歳および 70 歳までで、それぞれ約 60%および 95%と推定された³⁸¹。性特異的な癌を考慮しない場合、LFS 患者でみられる癌リスクは男女で同程度であるが、本症候群によく合併するのは女性乳癌である³⁵⁹。患者の多い家系は同定されて以降の研究の対象になる可能性が高いことから、LFS に関連する癌リスクの推定には、選択バイアスにより少なくともある程度の限界があるという点に言及しておく必要がある。

LFS 患者を同定する手立てとして、いくつかの一連の基準が用いられてきた。本 NCCN ガイドラインにおいては、それらの検査基準から 2 セットを採用することにより、TP53 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の検査の候補者の同定を促進している。

LFS 家系の 24 人を対象とした Li と Fraumeni の研究に基づく古典的な LFS 基準は、次の通りである：TP53 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が知られる家系の血縁者；本人が年齢 45 歳以下で肉腫と診断され、かつ 45 歳以下で癌と診断された第一度近親者がおり、他にこれと同じ家系の第一度または第二度近親者が 45 歳未満で癌または年齢を問わず肉腫と診断された（アルゴリズムの「リ-ブラウメニ症候群の検査基準」を参照）。古典的な LFS 基準では高い陽性適中率（推定値 56%）と高い特異度を示すが、感度は比較的低い（推定値 40%）と推定されている³⁵⁹。したがって、これらの基準に当てはまらない癌のパターンを示す個人が TP53 の生殖細胞系列変異の保持者であることは珍しいことではない^{373,382}。古典的な LFS 基準が、ガイドラインの 1 セットとして基準に含まれ、TP53 の病的バリエーション

(pathogenic/likely pathogenic) の検査の対象者を選択する指針となっている (アルゴリズムの「リ-フラウメニ症候群の検査基準」を参照)。他のグループは古典的な LFS 基準を拡大して LFS 患者の同定を促している^{368,383-385}。Birch らが提唱した厳密性の低い基準のセットは、多くの特徴が古典的な LFS 基準と共通するが、より広範な癌が含まれる^{359,368}。De novo の生殖細胞系列 TP53 変異 (生物学的親のいずれでも変異がない) をもつ個人も確認されている^{359,360,369}。それらの症例は古典的な LFS 基準では家族歴を要件とするため、TP53 検査候補として特定されないであろう。この問題は Chompret らが提案した TP53 検査基準では部分的に回避されている。この検査基準では家族歴にかかわらず 2 種類以上の「主たる」腫瘍 (肉腫、乳癌、副腎皮質癌、脳腫瘍) を含む複数の原発腫瘍患者で最初の腫瘍が 36 歳未満で診断された個人、および年齢を問わず副腎皮質癌と診断された患者に対して検査を推奨している (アルゴリズムの「リ-フラウメニ症候群の検査基準」を参照)³⁸⁴。Chompret 基準では陽性適中率が 20~35%と推定され^{359,384}、これを古典的な LFS 基準と併せて TP53 検査基準の一部として含めた場合、感度が 95%に向上することが示されている (すなわち、Chompret 基準を古典的な LFS 基準に追加すると TP53 変異患者の 95%が検出される)³⁵⁹。Chompret 基準は NCCN ガイドラインに含まれる 2 番目の基準セットである。Chompret らにより最初に公表された旧基準セットの一部ではないが、当委員会は 2015 年改定版 Chompret 基準の採用を推奨するとともに、まれな組織型の悪性腫瘍である脈絡叢癌または横紋筋肉腫の患者で TP53 変異の保持率がかなり高いという報告に基づき、年齢および家族歴にかかわらず脈絡叢癌または胎児性退形成型の横紋筋肉腫と診断された患者に対する検査 (Chompret 基準の 3 に含める) を推奨する^{359,369,386-388}。当委員会は、多数の家系を対象とした研究において発症の

遅かった患者に TP53 の生殖細胞系列変異が検出されたという結果に基づき、Tinat らが提唱したより幅の広い年齢カットオフも支持している^{386,388}。

主たる腫瘍の家族歴の有無にかかわらず、若年発症乳癌 (診断年齢 30 歳以下) 女性は、TP53 遺伝子変異検査を考慮してもよいもう 1 つのグループである³⁸⁷。いくつかの研究で本集団における TP53 の生殖細胞系列変異の可能性が検討されている^{359,386,389-392}。単一の基準研究室において評価した TP53 変異の研究で、Gonzalez らは、第一度および第二度近親者に主たる癌を有する患者が 1 人以上いる 30 歳未満の乳癌女性 (n=5) の全員に TP53 の生殖細胞系列変異があることを見出した³⁵⁹。単一施設で TP53 変異の検査を受けた若年発症乳癌患者 (診断年齢 30 歳未満) のデータを用いた解析 (N=28) では、6 人の患者 (33%) が TP53 変異を有していたことが判明した³⁹³。検査を受けた患者のうち、LFS に関する従来の検査基準を満たさなかった約 8%で TP53 変異が認められた。単一施設で TP53 変異の検査を受けた BRCA1/2 変異陰性の若年発症乳癌患者 (診断年齢 35 歳以下) を対象とした別の最近の研究では (N=83)、約 5%が TP53 変異を有していたことが判明した³⁹¹。2 種類以上の LFS 関連腫瘍 (乳癌、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍または副腎皮質癌) の家族歴を有する患者では 4 人中 3 人 (75%) で、乳癌のみの家族歴を有する患者では 17 人中 1 人 (6%) で TP53 の病的変異が同定された³⁹¹。家族歴のない 30 歳未満の乳癌女性では、TP53 変異保持率は 3~8%と報告されている^{359,390,392,393}。他の研究ではこの集団での TP53 遺伝子の生殖細胞系列変異の保持率がさらに低いことが明らかになった。例えば Bougeard らは、任意抽出した 33 歳未満の乳癌女性では、生殖細胞系列 TP53 変異保持者はわずか 0.7%であることを報告した³⁸⁶。さらに Ginsburg らは、過去に BRCA1/2 変異検査陰性であった若年発症乳癌女

性から任意抽出した 95 人に生殖細胞系列 TP53 変異がみられないことを見出した³⁸⁹。

最後に、既知の TP53 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有する家系の血縁者は、他の危険因子がなくてもバリエーション検査をすべき十分なリスクがあると考えられる。検査基準を満たさない個人は、癌の既往歴および家族歴に応じた推奨に従ってフォローすべきであり、他の遺伝性症候群の検査を考慮してもよい。TP53 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) は腫瘍において頻度が高い^{394,395}。したがって、対応のある生殖細胞系列の解析が行われていない状態で TP53 の体細胞変異が認められた場合は、病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションが臨床的に疑われない限り、生殖細胞系列検査は必要とならない可能性がある。

リスク評価、カウンセリングおよび管理

LFS など他の遺伝性乳癌症候群の家系に対するアプローチは、多くの点で遺伝性乳癌・卵巣癌のアプローチを反映したものである。しかし、評価および管理についていくつかの症候群特異的な違いが存在する。LFS の場合、小児と成人の両方で複数の関連する癌があり、広範な家系を反映する (アルゴリズムの「*リ-フラウメニ症候群の検査基準*」を参照)。LFS に関連する癌としては、閉経前乳癌、骨肉腫、軟部肉腫、中枢神経系腫瘍、副腎皮質癌、低二倍体の急性リンパ芽球性白血病、異常に早期発症する他の腺癌、その他の小児癌などが挙げられるが、これらだけに限らない^{359,375,380,387}。これらの非常にまれな癌の確認が特に重要である。検査を受けないが、近親者に TP53 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者がいる個人に対しては、TP53 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者と同じ推奨に従ってフォローしなければならない (アルゴリズムの「*成人におけるリ-フラウメニ症候*

群の管理」を参照)。家族性の TP53 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の存在が確認されていない家系の個人 (またはその家族) が遺伝学的検査を受けてバリエーションが検出されない状況では、検査基準を満たす場合は他の遺伝性乳房症候群の検査を考慮すべきである (アルゴリズムの「*BRCA1/2 の検査基準*」および「*カウデン症候群 (CS) /PTEN 過誤腫症候群 (PHTS) の検査基準*」を参照)。あるいは、病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を保持している可能性が次に高い別の近親者の検査を考慮してもよい。先の BRCA1/2 検査に関する節で考察したように、未発症者の検査は、家系内の適切な発端者で検査を行えない場合にのみ考慮すべきである。重要な点として、未発症者の検査結果の解釈には重大な限界があることについて、検査前に話し合っておくべきである。

MRI を含むスクリーニングプロトコルの採用によって、LFS 患者における癌の早期発見が改善される可能性がある³⁹⁶。当委員会は 2017 年に、複数施設の専門家グループが策定したスクリーニングに関する推奨である「Toronto プロトコル」の改定を受けて、LFS の管理に関する推奨を改定した³⁹⁷。LFS の管理に関する NCCN の推奨は特に LFS の成人患者に適用され、患者との話し合いでは、この症候群と関連する多くの癌に対するスクリーニングの限界について言及すべきである。小児科医に患者の家族における小児癌のリスクを知らせ、LFS の小児に対するスクリーニングの推奨について家族と検討すべきである³⁹⁷。この症候群の心理社会的側面や生活の質に関する面に言及することも重要である。LFS の管理の複雑さを考慮すると、LFS 患者は本症候群の管理経験が豊富な医療機関にてフォローアップを受けるべきである。

乳癌リスクのある個人では 18 歳から乳房自己検診の訓練と教育を開始し、患者は月 1 回定期的に自己検診を行う。LFS 家系では極めて早期の

乳癌発症がみられるため、6～12 カ月毎の問診・視触診による乳癌サーベイランスを 20 歳（または家系内で最も低い乳癌発症年齢が 20 歳未満の場合はその年齢）に開始することが推奨される。LFS における乳房スクリーニングの推奨は、BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群の管理に対するものと同様であるが、開始年齢がより低くなっている。スクリーニングには、20～29 歳の女性に対する乳房造影 MRI による年 1 回のスクリーニング（望ましい）または MRI が利用できない場合のマンモグラフィ、30～75 歳の女性に対するマンモグラフィおよび乳房造影剤 MRI による年 1 回のスクリーニング、ならびに 75 歳以降の女性に対する個別の管理が含まれる。20 歳未満で診断された乳癌の家族歴がある女性では、そのうち最も低い診断年齢で乳房造影 MRI によるスクリーニングを開始してもよい。乳癌の治療を受けたが両側乳房切除術は受けていない女性には、年齢に基づく推奨に従ってマンモグラフィと乳房造影 MRI によるスクリーニングを継続すべきである。当委員会は、マンモグラフィを施行する際にはトモシンセシスを考慮するよう推奨する。BRCA1/2 の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者の場合と同様に、30 歳未満の女性では、マンモグラフィでの放射線被曝の潜在的リスクと腫瘍の検出感度の低さから、マンモグラフィより乳房 MRI スクリーニングの方が望ましい。

LFS 女性におけるリスク低減手術に関するデータはないが、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話し合うことが望まれる。リスク低減手術に関するカウンセリングには、癌リスクに対する低減/保護効果、手術に伴うリスク、年齢に応じた癌リスクの程度、再建の選択肢、他の癌による競合リスクについての話し合いを含めてもよい。このカウンセリング中に家族歴および平均余命も考慮すべきである。

TP53 の病的（pathogenic/likely pathogenic）な生殖細胞系列バリエーションに関連するその他の癌の多くは、早期発見が容易というわけではない。したがって、追加の推奨は一般的なものとなり、特にがんサバイバーでの第 2 癌の発生やまれな癌が強く疑われる場合、6～12 カ月毎の包括的な身体診察（神経学的検査を含む）が含まれる（アルゴリズムの「リ-ブラウメニ症候群の管理」を参照）。臨床医は LFS に関連するその他の癌のスクリーニングの限界に対処しなければならない。25 歳または家系内で最も低い結腸癌診断年齢の 5 年前から、2～5 年毎に大腸内視鏡検査および上部消化管内視鏡検査を施行する。癌の徴候と症状に関する教育が重要である。患者には近親者へのリスクについて助言すべきであり、近親者の遺伝カウンセリングが推奨される。18 歳から年 1 回の皮膚科診察を行うべきである。

LFS に合併する癌のスクリーニングを目的とする全身 MRI は現在、複数の国際共同試験で評価されている。全身 MRI は解剖学的に広範囲をカバーし、患者が受ける画像検査の回数を削減できる可能性があることが利点と考えられる³⁹⁸。13 の前向きコホート研究の TP53 変異保持者 578 人を対象としたメタアナリシスでは、ベースラインの全身 MRI で 7%に癌が確認され、その 83%は局所に限局して根治療が可能であったことが示された³⁹⁹。ある前向き観察研究において LFS 患者が存在する家系の TP53 変異保持者を対象として、ある臨床サーベイランスプロトコルが導入された⁴⁰⁰。このサーベイランスプロトコルは生化学検査と画像検査で構成され、例えば、年 1 回の脳 MRI、年 1 回の迅速全身 MRI、腹部および骨盤超音波検査、大腸内視鏡検査などが含まれていた⁴⁰¹。乳癌サーベイランスのプロトコルは、LFS の管理を対象とした本 NCCN ガイドラインのものと類似していた⁴⁰⁰。TP53 変異保持者 89 人を対象となった同研究の 11 年間の追跡では、このサーベイランスプロトコルが有益である可能性が示され、最後の追跡時点で生存していた参加者の割合は、癌と診断されサーベイランスを受け

ることを選択した患者で 84% (19 人中 16 人) であったのに対し、癌と診断されサーベイランスを受けないことを選択した患者では 49% (43 人中 21 人) であった ($P=0.012$)⁴⁰¹。5 年 OS は、サーベイランスを受けた患者 (88.8%) の方がサーベイランスを受けなかった患者 (59.6%) より高かった ($P=0.013$)。採用された臨床サーベイランスプロトコルは実行可能であることが示されたが、更なる評価を進めていくべきである⁴⁰⁰。これらの研究結果に基づき、当委員会は年 1 回の全身 MRI をカテゴリー 2B で推奨する。これは Toronto プロトコルに記載される推奨と一致する³⁹⁷。当委員会は、このサーベイランス法がどこでも実施可能ではないことを認識している。全身 MRI を受けられない患者には、臨床試験への登録を勧めるべきであり、あるいは代替の包括的な画像検査法を用いてもよい。また当委員会は、LFS の全患者を対象とした全身 MRI によるスクリーニングは偽陽性と過剰診断につながる可能性があることも認識している^{399,402}。さらに、全身 MRI の有用性は TP53 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有し古典的な LFS の家族歴がない個人の集団において評価されておらず、この集団は multigene testing によって同定されることがますます増えてきている。脳については、全身 MRI の一部として、または別の検査として調べることができる。

LFS 家系における TP53 変異の出生前診断/遺伝学的検査の利用については、ごく限られたデータしか存在しない^{403,404}。子孫の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持状態に対する懸念を示すカップルに対しては、出生前診断、着床前遺伝子診断 (PGD)、生殖補助医療など生殖の選択肢に関するカウンセリングが必要であろう。このようなカウンセリングでは、生殖の選択肢の潜在的なリスク、利益、限界について包括的な話し合いをすべきである。生殖の選択肢およびカウンセリングでの考慮事項の話題に関する一般的考察については、前述の

「BRCA 関連乳癌・卵巣癌症候群」の「リスク評価、カウンセリングおよび管理」の「生殖の選択肢」の節を参照のこと。

カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群 (PHTS)

PTEN の病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションにより生じる疾患スペクトラム⁴⁰⁵は PTEN 過誤腫症候群 (PHTS) と呼ばれる。PHTS のスペクトラムには、カウデン症候群、バナヤン-ライリー-ルバルカバ症候群 (BRRS)、成人レルミット-デューク病 (LDD)、プロテウス様症候群^{98,406,407}、巨頭症を伴う自閉症スペクトラム障害^{98,407,408}などが含まれる。

PTEN 変異の浸透率は高く、約 80%と推定されている⁴⁰⁹。カウデン症候群の発生率は 20 万分の 1 と報告されているが、疾患の臨床診断の困難さのため過小評価されている可能性が高い^{410,411}。カウデン症候群は常染色体優性の遺伝性疾患であり、大半の症例で PTEN の病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションが認められるが、ある研究により生殖細胞系列の KILLIN 遺伝子のメチル化もこの症候群に関連している可能性のあることが明らかにされている⁴¹²。

過誤腫 (正常組織の過剰増殖による良性腫瘍) は PHTS 症候群でよくみられる症状である。カウデン症候群は皮膚、粘膜、乳房、甲状腺、子宮内膜、脳など様々な臓器や組織の複数の過誤腫性および癌性病変と関連する^{98,413}。しかしながら、PTEN の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) と関連のある他の PHTS と診断された患者もカウデン症候群に関連する癌リスクがあると仮定すべきであることが示唆されている。カウデン症候群と診断された女性における乳癌の生涯リスクは 25~50%と推定されており、診断時の平均年齢は 38~50 歳である^{98,413-415}。いくつかの研究 (前述) により、カウデン症候群または PTEN 変異を有する個人では乳癌の累積生涯リスクが高い (77~85%) ことが報告され

ている⁴¹⁶⁻⁴¹⁸。カウデン症候群の男性における乳癌の報告は 2 例のみである⁴¹⁵。カウデン症候群の女性の多くは良性の乳房疾患を発症するが⁹⁸、その発生率が一般集団より高いとするエビデンスは存在しない⁴¹⁵。

良性多結節性甲状腺腫、腺腫性小結節、濾胞性腺腫などの甲状腺疾患の発症が *PTEN* 変異を有する成人の約 30~68%で報告されており^{407,419}、甲状腺癌（濾胞癌または乳頭癌）の生涯リスクは 3~10%と推定されている^{98,420}。しかしながら、集計上まとめられる傾向があるため、多結節性甲状腺腫と孤立結節の発生率を個別に計算して比較することは困難である⁴¹⁵。*PTEN* 変異を有する小児 47 人のカルテの後ろ向きレビューでは、26%で甲状腺画像所見の異常が認められた⁴²¹。

巨頭症（頭囲が 97 パーセンタイル値より大きいと定義）⁴²² はカウデン症候群患者でよくみられる所見である。本症候群患者の約 80~100%がこの臨床所見を示すと推定されている⁴¹⁵。成人 LDD と巨頭症を特徴とする自閉症スペクトラム障害には、カウデン症候群と強い関連が認められる^{406,409,417,423}。まれで成長の遅い脳の良性過誤腫性病変である LDD は小脳の異形成神経節細胞腫である^{98,417}。カウデン症候群の臨床基準を満たした 3042 人の発端者を調べた前向きの大規模共同研究では、6%が LDD の基準を満たした⁴¹⁹。カウデン症候群の診断基準を満たす個人を対象とした研究では、LDD の累積生涯リスクは 32%と報告されている⁴¹⁷。多数のエビデンスが成人発症 LDD と *PTEN* 遺伝子変異の存在との間の強い関連性を支持しているが^{409,424}、例外も報告されている⁴²⁵。さらに自閉症スペクトラム障害と巨頭症のある患者の 10~20%が *PTEN* の生殖細胞系列変異を保持することを支持したエビデンスも比較的多くある^{408,426-429}。

多くの他の遺伝性腫瘍症候群と同様、患者では両側臓器における両側性および多巣性の癌が発生しやすい⁴⁰⁹。十分には明らかにされていないが、

カウデン症候群の女性では子宮内膜癌のリスクが 5~10%と考えられている^{98,430,415}。カウデン症候群の女性の多くは子宮筋腫も発症することがあるが、そのリスクがカウデン症候群も *PTEN* 変異もない女性よりはるかに高いという可能性は低い⁴¹⁵。

さらに、カウデン症候群患者ではときに脳腫瘍や何らかの臓器の血管奇形が認められるが、これらの疾患の発生リスクは十分に解明されていない^{98,415}。しかし注意すべき重要な点は、カウデン症候群の臨床像の頻度に関するデータのほとんどが、後に疾患の追加徴候（新規の癌性病変）を発症したと思われる患者の比較的若い時期の症例報告の収集によるもので、これらのデータは選択バイアスによる交絡が生じているとも考えられる⁹⁸。さらにこれらの研究のかなりの数は、1996 年の International Cowden Consortium に本症候群の診断基準が確立される前に発表されたものであり、その基準は公表データおよび主に北米と欧州の施設を代表する専門家の意見に基づくものであった^{98,431}。

カウデン症候群患者ではほぼ全員に良性皮膚病変がみられる^{407,413,421}。カウデン症候群に関連する皮膚病変には、外毛根鞘腫（毛包の外毛根鞘上皮由来の良性腫瘍）、口腔乳頭腫、粘膜皮膚神経腫（末梢神経鞘の過誤腫）、掌蹠角化症、陰茎色素沈着（男性のみ）、脂肪腫および血管奇形、線維腫などがある^{415,421,432}。カウデン症候群に関連する外毛根鞘腫は顔面、特に眼、口、鼻および前額部に生じやすい傾向がある⁴¹⁵。カウデン症候群患者のほとんどでは 20 歳代までに特徴的な皮膚粘膜病変が出現し、このような病変の発生がカウデン症候群患者の 99%で報告され、ほぼ完全浸透を示すが、これは報告された症例における選択バイアスを反映した結果である可能性がある^{184,406}。3 つ以上の粘膜皮膚神経腫の存在が PHTS の主要な診断基準の 1 つとされているが⁴¹⁵、複数の外毛根鞘腫の存在がカウデン症候群に特徴的であることが報告されている^{433,434}。

しかしながら、この外毛根鞘腫に関するエビデンスは大半が古い文献によるものであるため、カウデン症候群との関連はいくぶん過大評価されている可能性がある⁹⁸。カウデン症候群ではない孤立性外毛根鞘腫患者の報告もある^{433,434}。それでも、これらの病変とカウデン症候群との強い関連や外毛根鞘腫と他の皮膚粘膜病変の臨床的な鑑別の難しさのため、外毛根鞘腫の診断は組織学的に確認することが重要である。

以前はカウデン症候群患者の約半数に消化管ポリープがみられると推定されていた⁴³⁵。しかしながら、これはほぼ確実に過小評価であった^{435,436}。PTEN 変異保持者で大腸内視鏡検査を受けた 67 人の解析では、92.5%の患者で大腸ポリープが発見されていたことが判明した⁴³⁵。大腸内視鏡検査を受けた患者の約半数で過形成性ポリープが認められ、過誤腫性、神経節腫性および腺腫性のポリープがそれぞれ約 25%の患者で認められていた⁴³⁵。また、この標本集団では腺腫性または過形成性ポリープに大腸癌の発生との関連が認められた。上部消化管内視鏡検査を受けた PTEN 変異保持者 39 人のうち、67%の患者で上部消化管ポリープが発見された⁴³⁵。PHTS 全体および PHTS の具体的な症候群でみられる消化管症状に関する既報の症例集積研究を検討した系統的レビュー (N=102) では、これらの患者の 92.5%にポリープが生じており、64%では 50 個以上検出されていたことが判明した⁴³⁷。組織型は、過形成性 (44%)、腺腫性 (40%)、過誤腫性 (38%)、神経節腫 (33%)、炎症性 (24.5%) と記載された。この集団においては、他の研究でも神経節腫性ポリープ (まれな良性末梢神経系腫瘍) でも報告している^{415,438}。PTEN 変異を有する小児患者 47 人のカルテを後ろ向きにレビューした研究では、消化管ポリープが認められた患児はわずか 13%であったが、34%に腹痛、下血、便秘など他の消化管症状がみられた⁴²¹。PTEN 変異を認めるカウデン症候群患者の 13%で早期発症 (50 歳未満) 大腸癌が

報告されており、この集団におけるルーチンの大腸内視鏡検査の必要性が示唆される⁴³⁵。大腸癌の生涯リスクは 9~16%と推定されている^{417,418}。

いくつかの研究により、これまでの推定より有意に高い癌の生涯リスクの推定値が報告されている。カウデン症候群の診断基準を満たす患者を対象とした研究 (N=211; 既報の文献および単一施設の記録から同定) では、癌全体の累積生涯リスクは 89%であった⁴¹⁷。PTEN 変異は検査を受けた患者 105 人中 97 人 (92%) で同定された。評価可能であった全患者 (n=210) における癌種毎の累積生涯リスクは、女性の乳癌で 81%、甲状腺癌で 21%、子宮内膜癌で 19%、腎癌で 15%、大腸癌で 16%であった⁴¹⁷。PTEN 変異と癌リスクという遺伝子型と表現型の関連性を評価した前向き研究⁴¹⁸では、PTEN の病的な生殖細胞系列変異が 368 人の患者で同定された。SEER データベースの癌発生率データを用いた年齢調整標準化罹患比 [SIR] の計算では、PTEN 変異を有する個人において、乳癌 (25)、甲状腺癌 (51)、子宮内膜癌 (43)、大腸癌 (10)、腎癌 (31) および黒色腫 (8.5) の SIR に増加が認められた。癌種毎の推定累積生涯リスクは、乳癌で 85%、甲状腺癌で 35%、子宮内膜癌で 28%、大腸癌で 9%、腎癌で 34%、黒色腫で 6%であった⁴¹⁸。PTEN の病的な生殖細胞系列変異を有する PHTS の個人を対象とした別の研究 (N=154、うち詳細情報が得られたのは 146 例) では、年齢および性別で調整した SIR が女性の乳癌 (39)、子宮内膜癌 (49)、女性の甲状腺癌 (43)、男性の甲状腺癌 (199.5)、女性の黒色腫 (28) および男性の黒色腫 (39) で増加していた⁴¹⁶。これらの個人の累積生涯リスクは、女性の乳癌で 77%、甲状腺癌で 38%であった。癌全体の累積生涯リスクは全体で 85%であり、PHTS の女性は PHTS の男性と比較して癌リスクが 2 倍高いことが判明した⁴¹⁶。しかしながら、通常はこれらの悪性腫瘍の存在に基づき PTEN 検査を受ける患者が選択されていたという点において、これら 3 つの研究はいずれも有意な確認バイアスの影響を受けているとい

う点に注意すべきであり、これにより予想される生涯癌リスクは本来より過大に推定されていると考えられる。*PTEN* 変異を有する患者 180 人を対象とした観察研究では、Kaplan-Meier 法を用いた解析により、女性の変異保持者 (n=99) で 60 歳までに何らかの癌または LDD が発生する累積リスクは 87%と推定されたのに対し、男性の変異保持者における累積リスクは 56%であった⁴³⁹。

BRRS 変異型 PHTS は複数の脂肪腫、過誤腫性消化管ポリープ、巨頭症、血管腫、発育遅延および男性における陰茎亀頭の色素斑の存在で特徴づけられるが⁴⁴⁰、この症候群の正式な診断基準は確立されていない。BRRS の特徴をもつ患者の *PTEN* 遺伝子変異検査がこれらの患者の約 60%で報告されている⁴⁴¹。また他のある研究で、*PTEN* 遺伝子変異検査が陰性であった BRRS 患者の 10%は、*PTEN* 遺伝子の大きい欠失の変異保持者であることが示された⁴²³。

リスク評価、カウンセリングおよび管理

カウデン症候群/PHTS が疑われる個人の評価では、本症候群に伴う良性・悪性両方の症状の既往歴と特定部位（皮膚、口腔粘膜、乳房、甲状腺、頭囲など）に重点を置いた身体診察（アルゴリズムの「カウデン症候群/PHTS の検査基準」を参照）を行う。当 NCCN ガイドライン委員会は、*PTEN* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の検査が適応となる個人の選択に役立つ判定基準のリストを確立した（アルゴリズムの「カウデン症候群/PHTS の検査基準」を参照）。これらの基準は、更なるリスク評価と遺伝学的検査の必要性を評価するのに使用されるが、臨床診断基準としての機能を意図するものではない。

検査基準

カウデン症候群/PHTS の検査基準は、3 つの一般的カテゴリーに分けられている。特定の基準またはこれら 3 カテゴリーの基準の組合せを満たすかどうかに基づき、患者の *PTEN* の病的バリエーション

(pathogenic/likely pathogenic) の検査を考慮する。最初の基準カテゴリーには、カウデン症候群の診断基準を満たす個人⁴⁴²と BRRS、成人 LDD、巨頭症を伴う自閉症スペクトラム障害、または生検で証明された複数の外毛根鞘腫の既往歴が含まれる。これらの診断を 1 つでも受けた患者には *PTEN* 検査を施行すべきである。過去にこのグループの一部の基準が「特徴的 (pathognomonic)」と呼ばれたことがあったが、これらの疾患が単独でカウデン症候群/PHTS の確定診断の基準になるとは考えられない。*PTEN* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の検査の理由として十分とみなすことのできる別の基準は、既知の *PTEN* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の存在を含む家族歴である。

次の基準カテゴリーは、カウデン症候群/PHTS に関連する「主要な (major)」特徴である^{407,411,419,442}。主要基準としては、乳癌、巨頭症⁴²²、子宮内膜癌、甲状腺濾胞癌、多発性の消化管過誤腫または神経節腫、陰茎亀頭の斑状色素沈着、カウデン症候群の患者でよくみられる特定の粘膜皮膚病変（生検で証明された 1 つの外毛根鞘腫、複数の掌蹠角化症、多発性または広範な口腔粘膜乳頭腫症、複数の顔面皮膚丘疹）の存在などがある。皮膚粘膜病変の存在に関連する判断については、当委員会は、カウデン症候群/PHTS の主要基準として必要とされるこの種の病変の数や程度を正確に特定するには十分な文献が得られていないと考えており、これらの病変の評価には臨床的な判断が必要になる。複数の主要基準に該当し、そのうち 1 つが巨頭症である患者は、検査基準を満たす。3 つ以上の主要基準（巨頭症を含まない）に該当する患者も検査基準を満たすとみなす。さらに、1 つの主要基準と 3 つ以上の副次的基準（以下で考察）に該当する個人も検査基準を満たし、複数の主要基準（乳癌、甲

甲状腺濾胞癌など）を示すが巨頭症を含まない個人の場合は、主要基準の1つを、検査基準を満たす上で必要な3つの副次的基準の1つとして扱うことができる。

最後の基準カテゴリーは、カウデン症候群/PHTS との関連が「小さい（副次的：minor）」特徴である^{407,411,419,442}。これには自閉症スペクトラム障害（巨頭症を伴わない）、結腸癌、食道の glycogenic acanthosis（3つ以上）、脂肪腫、知的障害、甲状腺乳頭癌または甲状腺乳頭癌の濾胞型、甲状腺濾胞癌以外の甲状腺の構造的病変（例えば、腺腫、結節、甲状腺腫）、腎細胞癌、単一の消化管過誤腫または神経節腫、精巣脂肪腫症、血管奇形（多発性の頭蓋内静脈奇形を含む）などがある。当委員会は、線維嚢胞性乳腺疾患、線維腫、子宮筋腫を検査基準の一部に含めるには文献上のエビデンスが不十分であると考えている。検査基準を満たすためには、4つ以上の副次的基準、または前述のように3つ以上の副次的基準と1つの主要基準に該当する必要がある。

最後に、1つ以上の主要基準または複数の副次的基準に該当するリスクのある個人（患者の第一度近親者）にカウデン症候群/PHTS またはBRRS と診断された近親者（検査がまだ実施されていない）がいる場合も、やはり *PTEN* の検査基準を満たすと考えられる。検査基準を満たさない個人は、癌の既往歴と家族歴に応じた推奨に従ってフォローすべきである。状況に応じて、他の遺伝性症候群の検査も考慮してよい。

遺伝学的検査

リスク評価とカウンセリングの後に、検査基準を満たした個人での遺伝学的検査を考慮すべきである。当 NCCN ガイドライン委員会は、全塩基配列決定、遺伝子欠失/重複解析およびプロモーター解析を含む包括的な遺伝学的検査を推奨する。*SDH* (succinate dehydrogenase) 遺伝子に

ついては、PHTS と関連していることを示した決定的なエビデンスが存在しないため、包括的な臨床検査には *SDH* 遺伝子の検査を含めるべきではない⁴⁴³。

臨床診断基準

International Cowden Consortium のカウデン症候群の診断基準を満たす患者における *PTEN* 変異頻度は、これまで約 80%と推定されてきた^{415,441}。しかしながら、学術機関の単一の病理検査室で分析された検体に基づくデータの評価（N=802 が評価可能）では、カウデン症候群の診断基準⁴¹¹ を満たす患者における *PTEN* 変異頻度として、はるかに低い値（34%）が報告された⁴⁰⁷。著者らは、現行のコンソーシアムの診断基準には、*PTEN* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有する個人を同定する上で以前に推定されたほどの感度はないと結論付けている。*PTEN* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）は比較的まれなため、カウデン症候群の診断基準に関する推奨は少数の患者を対象とした研究に基づいている可能性がある。比較的被験者数が多い研究も、検査対象とされた患者が臨床的特徴の数と程度に基づいて選択されており、このことがカウデン症候群の特徴の過大評価につながっている可能性があるため、やはり問題がある⁴¹⁵。コンソーシアムの各診断基準を検討するレビューが実施され、PHTS でしばしば認められる臨床的特徴を考慮に入れた、より厳密な改定診断基準が提唱された⁴¹⁵。その基準は、*PTEN* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）に関連する臨床的特徴に焦点を置いて策定された。当委員会は、PHTS の臨床診断にこれらの基準を採用することを推奨する。

検査基準と同じく、診断基準も主要基準と副次的基準のカテゴリーに分けられている。主要基準は、乳癌、上皮性子宮内膜癌、甲状腺濾胞癌、3つ以上の消化管過誤腫（神経節腫を含む、過形成性ポリープは除く）、

LDD、巨頭症（身長に関係なく、女性では 58cm、男性では 60cm）、ならびに陰茎亀頭の斑状色素沈着。最後の主要基準は多発性の粘膜皮膚病変（3 つ以上の多発性外毛根鞘腫、3 つ以上の掌蹠角化症性の陥凹および/または先端角化性丘疹、3 つ以上の粘膜皮膚神経腫、口腔乳頭腫）である。口腔乳頭腫については、3 つ以上あるか生検または皮膚科医の診断で確認された場合に含めることができる。

副次的基準には、自閉症スペクトラム障害、結腸癌、3 つ以上の食道 glycogenic acanthosis、3 つ以上の脂肪腫、精神遅滞（IQ75 以下）、腎細胞癌、精巣脂肪腫症、甲状腺癌（乳頭癌の乳頭または濾胞型）、甲状腺の構造的病変、血管異常（例えば、多発性の頭蓋内静脈奇形）などがある。

個人の臨床診断には、3 つ以上の主要基準に該当し、そのうち 1 つが巨頭症、LDD または消化管過誤腫である場合と、2 つの主要基準と 3 つの副次的基準に該当する場合が含まれると考えられる。1 人がこれらの PHTS の臨床診断基準を満たすか *PTEN* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を有する家系での臨床診断には、2 つの主要基準のみまたは 2 つの主要基準といずれかの副次的基準に該当する場合、1 つの主要基準と 2 つの副次的基準に該当する場合、ならびに 3 つの副次的基準に該当する場合が含まれると考えられる。

遺伝学的検査を受けないが、近親者に *PTEN* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の保持者がいる個人に対しては、*PTEN* バリエーション保持者と同じガイドラインに従ってフォローしなければならない（アルゴリズムの「カウデン症候群/PHTS の管理」を参照）。家族性の *PTEN* の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）の存在が確認されていない家系の個人（またはその家族）が遺伝学的検査を受けてバリエーションが検出されない状況では、検査基準を満たす場合は他の

遺伝性乳房症候群の検査を考慮すべきである（アルゴリズムの「*BRCA1/2* の検査基準」および「*リ-フラウメニ症候群*の検査基準」を参照）。あるいは、病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）を保持している可能性が次に高い別の近親者の検査を考慮してもよい。また、multi-gene testing も考慮することもできる。

PTEN の病的バリエーション（pathogenic/likely pathogenic）が認められない場合と VUS が認められる患者がカウデン症候群/PHTS の診断基準を満たす場合は、推奨されるガイドラインに基づき個別の管理を進めるべきである（アルゴリズムの「カウデン症候群/PHTS の管理」を参照）。診断基準を満たさない場合は、研究への参加を勧め、既往歴および家族歴に基づいた個別化した推奨を提供するべきであり、他の遺伝性症候群の検査を考慮してもよい。

スクリーニングに関する推奨

癌はカウデン症候群/PHTS に伴う重要な健康リスクである。そのため、当 NCCN 委員会は、カウデン症候群/PHTS によく合併する癌について、予防および早期発見のためのスクリーニングに関するガイドラインの概要を示してきた。カウデン症候群/PHTS 患者の医学的管理に関する最新の推奨には、18 歳（または関連する癌の家系内で最も低い診断年齢の 5 年前）から開始する年 1 回の身体診察が含まれている。

カウデン症候群/PHTS の女性に対する推奨は、入手可能な文献に基づけば乳癌がカウデン症候群/PHTS 患者に最も高頻度で合併する癌であることから、乳癌の一次および二次予防の選択肢に重点を置いている。女性は 18 歳から月 1 回の定期的な乳房自己検診を開始し、さらに 25 歳または家系内で最も低い乳癌発症年齢の 5～10 年前（いずれか早い方）からは、年 2 回の問診・視触診を開始すべきである。女性はまた、30～35 歳または家系内で最も低い乳癌発症年齢の 5～10 年前（いずれか早い

方) から、マンモグラフィと乳房造影 MRI による年 1 回のスクリーニングも開始すべきである。75 歳以降の管理は、個別に検討すべきである。乳癌の治療を受けたが両側乳房切除術を受けていない女性では、年齢に基づく推奨に従ってマンモグラフィと乳房造影 MRI スクリーニングを継続すべきである。当委員会は、マンモグラフィを施行する際にはトモシンセシスを考慮するよう推奨する。

カウデン症候群の女性におけるリスク低減手術に関するデータは存在しないが、RRM および子宮摘出術の選択肢についてケースバイケースで話し合うべきである。卵巣摘出術はカウデン症候群単独では適応とならないが、他の理由で適応となることがある。リスク低減手術に関するカウンセリングには、癌リスクに対する低減/保護効果、手術に伴うリスク、再建の選択肢、生殖に関する希望についての話し合いを含める。リスク低減手術を受けることの心理社会的側面や生活の質に関する面に言及することも重要である。

カウデン症候群がまれであることを考慮すると、このような患者における子宮内膜癌のスクリーニングに関するデータはない。当委員会は、子宮内膜癌の症状（異常出血などの症状に対する迅速な対応の必要性も含める）に関する患者教育を推奨する。迅速な報告によって子宮内膜癌の早期発見が促進される。そのような症状の評価には子宮内膜生検を含めるべきである。子宮内膜癌のスクリーニングについては、カウデン症候群の女性における利益が証明されていない。子宮内膜生検は診断法として感度および特異度が非常に高い。そのため、1~2 年毎の子宮内膜生検によるスクリーニングを考慮してもよい。

子宮内膜癌のスクリーニングのために閉経後女性に行うルーチンの経腔超音波検査については、肯定的な推奨を保証できるだけの感度・特異度は示されていないが、医師の判断で考慮してもよい。ただし、経腔超音

波検査は正常な月経周期を通じた子宮内膜厚の変動幅が広いと、閉経前女性のスクリーニング手法としては推奨されない。

カウデン症候群/PHTS の患者では、男女を問わず甲状腺癌の生涯発生リスクが少なくとも約 3~10%であるのに対し⁹⁸、一般集団では約 1%である⁴⁴⁴。PHTS の診断時から、年 1 回の甲状腺超音波検査を施行すべきである（小児も含む）。さらに、大腸内視鏡検査を 35 歳から、または症状がみられる場合はより若年から開始することが推奨される。40 歳未満で結腸癌の診断を受けた近親者がいる場合には、最も低い既知の診断年齢の 5~10 年前から大腸内視鏡検査によるスクリーニングを開始すべきである。大腸内視鏡検査は 5 年毎、もしくは症状のある患者とポリープが発見された患者では、より頻回に施行すべきである。腎細胞癌のスクリーニングを行うために、40 歳から 1~2 年毎に腎超音波検査を考慮すべきである。一部の患者には皮膚科での管理を考慮してもよい。小児で症状がみられる場合は、脳 MRI とともに、精神運動能力の評価を考慮すべきである。癌の徴候と症状に関する教育が重要で、患者に近親者へのリスクについても助言すべきで、近親者の遺伝カウンセリングが推奨される。

カウデン症候群の家系における *PTEN* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の出生前診断/遺伝学的検査の利用については、公表されたデータは存在しない。しかしながら、子供が家族性の *PTEN* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を保持していないことを希望するカップルには、出生前診断、PGD、生殖補助医療の選択肢について話し合うことができる。そのようなカウンセリングには、妊娠の選択肢に伴う潜在的リスク、利益および限界に関する包括的な話し合いを含めるべきである。生殖の選択肢およびカウンセリングの考慮事項の話題に関する一般的な考察については、「*BRCA* 関連乳癌・

「卵巣癌症候群」の「リスク評価、カウンセリングおよび管理」の「生殖の選択肢」を参照のこと。

乳癌・卵巣癌と関連する他の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic)

NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」では、当委員会は浸透率の高い既知の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) (*BRCA1/2*、*TP53*、*PTEN*) の評価とこれらのバリエーションを有する個人における遺伝学的検査、カウンセリングおよび管理戦略に関する推奨に最も重点を置いている。NCCN が定めた *BRCA1/2* 変異の検査基準を満たして multi-gene testing を受けた患者 337 人の後ろ向き解析では、25 人 (7.4%) が非 *BRCA* 変異を保持していることが示された⁸¹。それらの変異で最も多かったのは *PALB2* (23%)、*CHEK2* (15%)、*ATM* (15%) であった。以下の記載は、一般集団 (特異的なバリエーションを保持しない人々) で推奨される範囲を越えた追加的なスクリーニングの必要性を当委員会が主張する上記以外の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) について説明したものである。具体的には *ATM*、*BRIP1*、*CDH1*、*CHEK2*、*NBN*、*PALB2*、*RAD51C*、*RAD51D*、*STK11* などの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が挙げられる。リンチ症候群および神経線維腫症 1 型 (NF1) と関連する病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) のリスク管理についても記載する。

浸透率が中等度の遺伝子変異の保持者について乳癌リスクを解析した研究者は、絶対リスクアプローチに基づき、該当する変異保持者では乳癌発生の推定 5 年罹患リスクが 1% を上回った時点でマンモグラフィによるスクリーニングを開始すべきと結論したが、これは平均リスクの集団に対する推奨と一致している⁸¹。同様に、該当する変異保持者では、乳癌発生の推定 5 年罹患リスクが 2.2% を超えた時点で乳房 MRI スクリーニングを開始すべきである。ただし、実施面の理由から、MRI とマンモグラフィによる

スクリーニングは同時に開始することが合理的なアプローチとなっている。乳房スクリーニングが推奨される年齢は、乳癌 (特に若年発症乳癌) の家族歴など危険因子の有無に影響を受ける可能性がある⁸¹。若年発症乳癌の家族歴がある個人では、家系内で最も低い乳癌診断年齢の 5~10 年前に乳房スクリーニングを開始してもよい。乳癌の治療を受けたが両側乳房切除術は受けていない女性には、年齢に基づく推奨に従って乳房スクリーニングを継続すべきである。当委員会は、マンモグラフィを施行する際にはトモシンセシスを考慮するよう推奨する。現在、浸透率が中等度の遺伝子変異の保持者においてリスク低減乳房切除術を推奨する十分なエビデンスはないが⁸¹、乳癌の家族歴がある場合は、この選択肢を考慮して話し合ってもよい。

浸透率が中等度の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) (*BRIP1*、*RAD51C*、*RAD51D*) の保持者で RRSO を考慮すべき具体的な年齢を推奨する十分なエビデンスはない。早期閉経の影響を考えると、RRSO の施行を軽率に決定すべきではない。したがって、浸透率が中等度の遺伝子変異の保持者について卵巣癌リスクを解析した Tung らは⁸¹、予想される卵巣癌発生の生涯リスクが 2.6% (卵巣癌の家族歴がある *BRCA* 陰性女性の予想される生涯リスク) を超えるまでは RRSO を考慮すべきではないと主張した。RRSO について話し合ってもよい具体的な年齢に関する情報については、下記の「*BRIP1*」および「*RAD51C/RAD51D*」の節を参照のこと。

後述の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) は、パネル検査に同時に含めることができる (上記の「Multi-Gene Testing」を参照)。Multi-gene testing の一部に組み込まれる場合があるが、乳癌や卵巣癌との関連に関するエビデンスが不十分である浸透率の低い遺伝子として、*BARD1*、*FANCC*、*MRE11A*、*MUTYH* (ヘテロ接合性)、*RECQL4*、*RAD50*、*RINT1*、*SLX4*、*SMARCA4*、*XRCC2* などがある。これらの遺伝子に対するリスク管理に関する推奨には、家族歴やその他の臨床的因

子を考慮に入れるべきである。これらの浸透率の低い遺伝子については、より包括的なレビューが別の論文で報告されている⁴⁴⁵。

ATM

ATM (ataxia-telangiectasia mutated) 遺伝子の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) は乳癌のリスクを増加させる可能性がある。19 の研究を対象としたメタアナリシスで、ATM の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) を有する個人における乳癌の累積生涯リスクは 50 歳までで 6%、80 歳までで 33%であることが示された⁴⁴⁶。毛細血管拡張性運動失調症を有する近親者を対象とした 3 つのコホート研究のメタアナリシスにおいて、RR は 2.8 (90%CI=2.2~3.7; $P<0.001$) と推定された⁴⁴⁷。乳癌患者を対象とした他の解析では、約 1% が ATM 変異を有していた^{69,70,113,448}。オランダ人の若年発症乳癌患者 82 人の解析では、8.5% (N=7) の患者で ATM 変異が検出された⁴⁴⁹。

特定の種類の ATM 遺伝学的バリエーションと乳癌感受性との関連性はそれほど明確ではないが⁸⁶⁻⁸⁹、特定のミスセンス変異は切断変異と比べて癌リスクの増加にドミナントネガティブに働く可能性があることを示したエビデンスがある^{86,87}。5 つの研究のメタアナリシスでは、ATM 変異保持者における乳癌発生の生涯リスクは 38%、ミスセンス変異 c.7271T>G の保持者における 70 歳までの乳癌発生リスクは 69%であることが示された⁴⁵⁰。症例対照研究 (乳癌症例 42,671 例、対照 42,164 人) の解析では、c.7271T>G バリエーションと乳癌リスクとの有意な関連が示された (OR=11.60; 95%CI=1.50~89.90; $P=0.001$)⁴⁵¹。ATM の病的バリエーションが同定された 27 家系の解析では、c.7271T>G バリエーションと乳癌リスクの増加との関連が示された (HR=8.0; 95%CI=2.3~27.4; $P<0.001$)⁴⁵²。

症例対照研究 WECARE では、病的と予測される ATM の非常にまれなミスセンスバリエーションを保持する女性において、放射線曝露が対側乳癌のリスク増加と関連する可能性が示唆された⁴⁵³。しかし、5 つの研究を対象

としたメタアナリシスでは、ヘテロ接合性の ATM 変異を有する患者で放射線療法 (通常線量) は禁忌とならないことが示された⁴⁵⁰。したがって、現時点では、癌と診断された変異保持者の女性で放射線療法を推奨しないことを支持する十分なエビデンスはない。

当委員会は、ATM 遺伝子の変異を有する女性を対象として、40 歳から年 1 回マンモグラフィ施行し、さらに年 1 回の乳房 MRI を考慮するよう推奨する。ATM 変異保持者の女性に対するリスク低減乳房切除術については、ベネフィットに関するデータはないものの⁸¹、家族歴に基づいてこの手術を考慮してもよい。卵巣癌患者を対象とする大規模研究では、ATM 変異保持者における卵巣癌リスクの中程度の増大が示されているが^{68,70}、現時点では、このような保持者に対する RRSO を推奨するだけの十分なエビデンスは得られていない。ATM 遺伝子と常染色体劣性疾患である毛細血管拡張性運動失調症の発症との関連を考慮すると、ATM の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者のカウンセリングには生殖の選択肢に関する話し合いを含めるべきである。ATM 変異が膀胱癌^{239,454} および前立腺癌^{222,455} の患者で発見されているが、現時点では、ATM の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者に対してこの種の癌のスクリーニングを推奨するだけの十分なエビデンスは得られていない。

BARD1

2 つの大規模症例対照研究で乳癌と BARD1 (BRCA1-associated RING domain 1) 遺伝子の変異との関連が認められている。1 つ目の研究は、遺伝学的検査のために紹介された乳癌女性 65,057 名を対象としていた⁶⁹。このサンプルにおける BARD1 変異の保持率は 0.18%であり、対照群の保持率と比較して有意に高かった (OR=2.16、95%CI=1.31~3.63、 $P<0.05$)。2 つ目の乳癌患者 15,826 名を対象とした症例対照解析 (より大規模な研究の一部として計画された) では、保持率が 0.25%であったことが示された (OR=1.92、95%CI=1.36~2.72、 $P<$

0.001)⁷⁰。ここから *BARD1* 変異を有する個人における乳癌リスクの増大が示唆されるにもかかわらず、当委員会はそのような個人における乳房スクリーニングについて推奨を提供するには更なるエビデンスが必要であると結論した。

BRIP1

卵巣癌患者における生殖細胞系列 DNA のパネル検査において、ファンコニ貧血遺伝子の 1 つである *BRIP1* (*BRCA1* interaction protein C-terminal helicase 1) 遺伝子の変異の保持率は約 1%であることが示されている^{68,70,185}。卵巣癌スクリーニングの臨床試験 (UKFOCSS) に登録された上皮性卵巣癌女性 3236 人、対照 3431 人、未発症の高リスク女性 2000 人の解析では、*BRIP1* に卵巣癌リスクの増加との関連が認められ ($P<0.001$)、相対リスクは浸潤性上皮性卵巣癌で 11.22 (95%CI=3.22~34.10; $P<0.001$)、高異型度漿液性卵巣癌で 14.09 (95%CI=4.04~45.02; $P<0.001$) であった⁴⁵⁶。アイスランド人集団 (卵巣癌症例 656 人、対照 3913 人) の解析でも、*BRIP1* と卵巣癌リスク増加との関連 (OR=8.13; 95%CI=4.74~13.95; $P<0.001$) が示された⁴⁵⁷。*BRIP1* 変異保持者で 80 歳までに卵巣癌が発生する累積生涯リスクは 5.8%と推定されている (95%CI=3.6~9.1)⁴⁵⁶。

Tung ら⁸¹ は、これらの変異保持者においては、その累積リスクが第一度近親者に *BRCA* と関連のない卵巣癌と診断された女性が 1 人いる女性の累積リスク (約 2.64) を超えるまでは、RRSO を考慮すべきではないと主張した。*BRIP1* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の場合、その時期は約 50~55 歳になると考えられる。しかし、他にも危険因子 (例えば、卵巣癌の近親者が複数、出産歴なし) を有している女性もあり⁴⁵⁸、RRSO の話し合いを 50 歳まで延期すると、一部の若年発症卵巣癌を見逃す可能性がある。したがって、当委員会は、

BRIP1 の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者では 45~50 歳から RRSO を考慮することを推奨する。若年発症卵巣癌の家族歴がある場合は、リスク低減手術に関する話し合いを早期に開始してもよい。最終的に、これらのバリエントの保持者で RRSO に関する話し合いを開始する年齢について確実な推奨を示すには、大規模な前向き研究が必要である。

現時点では乳癌リスクの増加と *BRIP1* との関連を示す十分なエビデンスは得られておらず、単一で乳癌リスク増加との関連が認められた短縮型バリエントはない⁴⁵⁹。*BRIP1* は、常染色体劣性遺伝疾患であるファンコニ貧血と関連する。したがって、*BRIP1* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者のカウンセリングには生殖の選択肢に関する話し合いを含めるべきである。

CDH1

CDH1 の生殖細胞系列変異は、遺伝性びまん性胃癌および乳腺小葉癌と関連しており、乳癌の累積生涯リスクは 39~52%と報告されている^{460,461}。*CDH1* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の女性では乳腺小葉癌のリスクが高いことを考慮し、当委員会は、30 歳からの年 1 回のマンモグラフィ (または乳房 MRI を考慮) によるスクリーニングを推奨する。若年発症乳癌の家族歴を有する患者では、早期からスクリーニングを考慮してもよい。該当する変異保持者とは、家族歴に応じてリスク低減乳房切除術について話し合ってもよい。*CDH1* の病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic) を有する個人に対する胃癌スクリーニングの推奨については、NCCN Guidelines for Gastric Cancer (www.NCCN.orgで入手可能) を参照のこと。

CHEK2

これまでに同定されている別の乳癌感受性遺伝子に *CHEK2* (cell cycle checkpoint kinase 2) がある。乳癌患者の大規模サンプルにおいて、生殖細胞系列 DNA のパネル検査による *CHEK2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保持率は約 1% であることが示されている^{69,70,448}。*CHEK2* の病的変異は、北米より北欧および東欧諸国で頻度が高いと報告されている^{445,462-464}。*CHEK2* 変異を有する家族性乳癌の女性における乳癌の累積生涯リスクは約 28~37% と推定されており、乳癌の家族歴がより強い女性では、そうではない女性よりリスクが高くなる^{465,466}。2つの大規模症例対照研究のデータに基づき推定された乳癌の RR は 3.0 であった (90%CI=2.6~3.5)⁴⁴⁷。

乳癌リスクと特定の *CHEK2* バリエーションとの関連を検討する研究は、主に短縮型バリエーション 1100delC が対象とされている。Copenhagen General Population Study (N=86,975) の解析では、年齢および性別で層別化して解析した場合、*CHEK2* 1100delC のヘテロ接合体で乳癌リスクの増加が認められた (HR=2.08 ; 95%CI=1.51~2.85)⁴⁶⁷。*CHEK2* Breast Cancer Case-Control Consortium of Europe and Australia が実施した症例対照研究 (症例 10,860 例、対照 9,065 例) では、家族歴で選択されていない女性でも、1100delC バリエーションに乳癌リスク増加との関連が認められた (OR=2.34 ; 95%CI=1.72~3.20 ; $P<0.001$)⁴⁶⁸。別の症例対照研究 (症例 44,777 例、対照 42,997 例) では、ヘテロ接合性の 1100delC 保持者で ER 陽性乳癌の発生リスクが有意に高かったが (OR=2.55 ; 95%CI=2.10~3.10 ; $P<0.001$)、ER 陰性乳癌のリスク増加は認められなかった (OR=1.32 ; 95%CI=0.93~1.88 ; $P=0.12$)⁴⁶⁹。18 の症例対照研究 (症例 26,336 例、対照 44,219 例) を対象としたメタアナリシスでは、ミスセンスバリエーション I157T に乳癌リスクの中程度の増加との関連が認められた (OR=1.58 ; 95%CI=1.42~1.75 ; $P<0.001$)⁴⁷⁰。

当委員会は、*CHEK2* 遺伝子の変異を有する女性を対象として、40 歳から年 1 回マンモグラフィ施行し、さらに年 1 回の乳房 MRI を考慮するよう推奨する。1100delC などのフレームシフト変異のみを考慮したリスクデータに基づき算出された *CHEK2* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者における乳癌の平均 5 年罹患リスクを踏まえて (前述の *ATM* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者に関する節を参照)、当委員会は乳房スクリーニングの開始年齢として 40 歳を選択した⁸¹。*CHEK2* 変異保持者の女性に対するリスク低減乳房切除術については、ベネフィットに関するデータはないものの⁸¹、家族歴に基づいてこの手術を考慮してもよい。

MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM

リンチ症候群の女性は子宮内膜癌および卵巣癌のリスクが高い (それぞれ最高 60% および 24%)⁴⁷¹⁻⁴⁷⁴。*MLH1*、*MSH2*、*EPCAM*、*PMS2* または *MSH6* の変異を保持し、以降出産の予定がない女性では、腹式子宮全摘出術および/または両側卵管卵巣摘出術がリスク低減のために考慮できる選択肢となる⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁹。これらの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者で婦人科癌に対するルーチンのスクリーニングを支持する明確なエビデンスは存在しない。年 1 回の子宮内膜採取を考慮してもよいが、そのベネフィットは明らかではない^{475,480-483}。ルーチンの経膈超音波検査および血清 CA-125 検査は、十分な感度および特異度が示されていないため、支持されていないが^{475,480-484}、これらの検査が有用となる状況もありうる。

一部の研究により、リンチ症候群と関連する一部のミスマッチ修復遺伝子 (*MLH1* および *MSH2*) に乳癌リスクとの関連がある可能性が示唆されている^{485,486}。しかし現時点では、リンチ症候群の女性に対して平均リスクの集団以上に乳房スクリーニングを推奨するだけの十分なエビデンスは得られていない。

リンチ症候群に関する詳細な情報については、NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」に記載されている (www.NCCN.orgで入手可能)。

NBN

NBN 遺伝子はニブリンと呼ばれる蛋白の生成に関与する。ヘテロ接合性の NBN 変異を有する女性では、乳癌の発生リスクが高い (OR=3.1; 95%CI=1.4~6.6; $P=0.004$)⁴⁸⁷。7 つの研究を対象としたメタアナリシスでは、バリエーション 657del5 と乳癌リスクとの有意な関連が示された (OR=2.42; 95%CI=1.54~3.80)⁴⁸⁸。ポーランドの乳癌女性 (N=562) の解析では、この創始者変異に若年発症乳癌との関連が認められた (OR=8.36; 95%CI=2.57~27.27; $P<0.001$)⁴⁸⁹。当委員会は、NBN 遺伝子の変異を有する女性を対象として、40 歳から年 1 回マンモグラフィ施行し、さらに年 1 回の乳房 MRI を考慮するよう推奨する。これらの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者における乳癌の平均 5 年罹患リスクを踏まえて、当委員会は乳房スクリーニングの開始年齢として 40 歳を選択した (上記参照)⁸¹。この推奨は主に、スラブ人の短縮型変異 657del5 から得られたデータに基づく⁴⁸⁷⁻⁴⁹⁰。NBN の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の女性に対するリスク低減乳房切除術については、ベネフィットに関するデータがない。したがって、これらの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者ではリスク低減乳房切除術は推奨されないが、家族歴に基づいてこの手術を考慮してもよい。NBN 遺伝子は、常染色体劣性疾患であるナイミーヘン染色体不安定症候群の発生と関連する。したがって、NBN の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者のカウンセリングには生殖の選択肢に関する話し合いを含めるべきである。

NF1

NF1 は、NF1 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) に起因する常染色体優性の遺伝性腫瘍症候群である。NF1 は悪性末梢神経鞘腫瘍、その他の中枢神経系腫瘍および消化管間質腫瘍のリスク増加と関連する⁴⁹¹⁻⁴⁹⁴。フィンランドの NF1 患者 1404 人を対象とした集団ベースの研究では、癌の生涯リスクが 59.6%と推定された⁴⁹¹。この研究では、NF1 と乳癌リスク増加との有意な関連が示された (SIR=3.04; 95%CI=2.06~4.31; $P<0.001$)。乳癌患者では、NF1 に生存率低下との関連が認められ、5 年生存率は NF1 のある患者で 67.9%であったのに対し、NF1 のない患者では 87.8%であった。過剰発生率は 40 歳未満の女性で最も高かった (SIR=11.10; 95%CI=5.56~19.50; $P<0.001$)。NF1 患者 848 人を対象とした英国の集団ベース研究でも、乳癌リスクの増加が認められ (SIR=3.5; 95%CI=1.9~5.9)、特に 50 歳未満の女性 (SIR=4.9; 95%CI=2.4~8.8) でリスクが高かった⁴⁹⁵。50 歳までの乳癌発生の累積生涯リスクは、このサンプルでは 8.4%であった。

これらの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保持者において若年発症乳癌のリスクが高いことを考慮すると、マンモグラフィによる年 1 回の乳房スクリーニングを 30 歳から開始すべきである⁴⁹⁶。乳房 MRI によるスクリーニングも考慮できる。スクリーニングに関するこれらの推奨は、NF1 の臨床診断を受けた個人にのみ適用される。乳房に神経線維腫が存在すると MRI で偽陽性となる可能性があるが、NF1 患者における乳房 MRI の感度および特異度を明らかにするには更なるデータが必要である。英国の NF1 患者を対象とした前向き研究 (N=448) では、これらの変異保持者における乳癌リスクは、50 歳以降に有意に増加しないことが示された⁴⁹⁴。英国の女性 NF1 患者を対象とした症例対照解析では、RR の推定値が 30~39 歳の女性で 6.5 (95%CI=2.6~13.5)、40~49 歳の女性で 4.4 (95%CI=2.5~7.0) であった⁴⁹⁷。50~59 歳の女

性では RR の推定値がさらに低下し ($RR=2.6$ 、 $95\%CI=1.5\sim4.2$)、加齢とともに低下し続ける (60~69 歳の女性で $RR=1.9$ 、 $95\%CI=1.0\sim3.3$ 、70~79 歳の女性で $RR=0.8$ 、 $95\%CI=0.2\sim2.2$)。これらの研究により、50 歳以降の女性 NF1 患者では乳癌リスクに一般集団の女性と有意差がみられないことが示された。したがって、NF1 患者に対する乳房 MRI スクリーニングは 50 歳で中止してもよい。NF1 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の女性に対するリスク低減乳房切除術については、ベネフィットに関するデータがない。したがって、それらの患者ではリスク低減乳房切除術は推奨されないが、家族歴に基づいてこの手術を考慮してもよい。NF1 に関連する合併症 (神経学的合併症など) が若年で現れる場合があり、重症になる可能性がある⁴⁹⁸。したがって、管理のために神経線維腫症の専門医への紹介が推奨される。

PALB2

PALB2 (partner and localizer of BRCA2) はファンコニ貧血遺伝子の 1 つである。PALB2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) には乳癌リスク増加との関連がみられ、乳癌患者を対象とした諸研究では 0.6~3% が PALB2 の病的変異を保持していた^{69,70,152,448,499-501}。3 つの研究のメタアナリシスでは、RR が 5.3 と推定された ($90\%CI=3.0\sim9.4$)⁴⁴⁷。PALB2 変異を有する女性では、乳癌リスクは年齢とともに増加し、50 歳までの生涯リスクは 14%、70 歳までの生涯リスクは 35% である⁵⁰²。このリスクはまた、乳癌を発症した近親者の数が増えるほど増大する。70 歳までの乳癌リスクは、乳癌の第一度近親者がいない場合は 33% であったのに対し、第一度近親者に乳癌患者が 2 人いる場合は 58% であった⁵⁰²。遺伝学的検査を受けた乳癌患者を対象とするポーランドの研究では、PALB2 保持者の 10% で対側乳癌が報告された⁵⁰¹。この研究では、10 年生存率が PALB2 を保持する乳癌患者で 48% であったのに対し、BRCA1 変異保持者では 72%、非保持者では 75% であったことも示された ($P<0.001$)。さらに、腫瘍が 2cm 以上であった患者と 2 cm 未満であった患

者で比較すると、10 年生存率は前者の方が著しく不良 (32.4% 対 82.4%) であった ($HR=7.04$; $95\%CI=2.47\sim20.07$; $P<0.001$)。

当委員会は、PALB2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者に対して、乳癌の平均 5 年罹患リスクが 1% を上回る 30 歳から年 1 回のマンモグラフィを開始することを推奨する^{81,502}。乳房 MRI スクリーニングも考慮してよい。PALB2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の女性に対するリスク低減乳房切除術については、ベネフィットに関するデータはないものの⁸¹、家族歴に基づいてこの手術を考慮してもよい。PALB2 と卵巣癌リスク増加との関連を示唆した研究もあるが^{185,503}、現時点では PALB2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者に対する RRSO を推奨するだけの十分なエビデンスは得られてない。PALB2 は、常染色体劣性遺伝疾患であるファンコニ貧血と関連する⁵⁰⁴。したがって、PALB2 の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者のカウンセリングには生殖の選択肢に関する話し合いを含めるべきである。

RAD51C および RAD51D

RAD51 蛋白ファミリー遺伝子は相同組換えと DNA 修復に関与する。RAD51C および RAD51D は、卵巣癌リスクの増加と関連することが示されている。卵巣癌患者を対象とする生殖細胞系列 DNA のパネル検査では、RAD51C または RAD51D の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持率は約 1% であることが示されている^{68,70,185}。卵巣癌の家族歴を有する発端者 1132 人と対照 1156 人との比較では、RAD51C に卵巣癌リスク増加との関連が認められた ($RR=5.88$ 、 $95\%CI=2.91\sim11.88$; $P<0.001$)⁵⁰⁵。さらに、同じ試験 (発端者 911 人、対照 1,060 人) で行われた解析により、RAD51D と卵巣癌リスク増加との関連も示された ($RR=6.30$ 、 $95\%CI=2.86\sim13.85$; $P<0.011$)⁵⁰⁶。上皮性卵巣癌女性 3429 人と対照 2772 人の症例対照解析では、RAD51C

(OR=5.2 ; 95%CI=1.1~24 ; P=0.035) と *RAD51D* (OR=12.0 ; 95%CI=1.5~90 ; P=0.019) とともに卵巣癌リスク増加との関連が認められた⁵⁰⁷。

RAD51C 変異保持者における卵巣癌発生の累積リスクは、60~64 歳までに 2.6% (*BRCA* 陰性で卵巣癌の家族歴を有する女性で予想される生涯リスク) に至らず、55~59 歳の累積リスクは 1.5%である^{81,507}。

RAD51D 変異保持者では、50~54 歳で累積リスクが 2.6%に至る。*BRIP1* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の場合と同様に、若年発症卵巣癌のリスクを増大させる可能性のある危険因子が他に存在する可能性がある。したがって、当委員会は、*RAD51C* および *RAD51D* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者では、45~50 歳から RRSO を考慮することを推奨する。若年発症卵巣癌の家族歴がある場合は、リスク低減手術に関する話し合いを早期に開始してもよい。*BRIP1* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) と同様、*RAD51C* および *RAD51D* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) 保持者で RRSO に関する話し合いを開始する年齢について確実な推奨を示すには、大規模な前向き研究が必要である。

現時点で、*RAD51C* および *RAD51D* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) と乳癌リスク増加との関連を示す十分なエビデンスは得られてない。したがって、これらのバリエーションの保持者には、平均的な乳癌発生リスクの女性に対するガイダンスに従うよう

助言する。*RAD51C* は常染色体劣性遺伝疾患であるファンコニ貧血と関連する。したがって、*RAD51C* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者のカウンセリングには生殖の選択肢に関する話し合いを含めるべきである。

STK11

STK11 の病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションは、消化管ポリープ、粘膜皮膚色素沈着、消化器癌と乳癌または非上皮性卵巣癌のリスク増大を特徴とする常染色体優性の遺伝性疾患であるポイツ-ジェガース症候群 (PJS) と関連している。PJS の女性における乳癌リスクは 40 歳で 8%、50 歳で 13%、60 歳で 31%、70 歳で 45% である⁵⁰⁸。*STK11* の病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の保持者の女性に対するリスク低減乳房切除術については、ベネフィットに関するデータがない。したがって、それらの患者ではリスク低減乳房切除術は推奨されないが、家族歴に基づいてこの手術を考慮してもよい。PJS 患者のスクリーニングに関する情報は、NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」で提示されている (www.NCCN.orgで入手可能)。

表 1. 関連する遺伝学用語

(米国国立癌研究所 [National Cancer Institute : NCI] より)

常染色体優性 (autosomal dominant)

常染色体優性遺伝とは、遺伝子の一方のコピーのみに病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が存在する場合 (ヘテロ接合) に出現する遺伝学的状態を指す。

常染色体劣性 (autosomal recessive)

常染色体劣性遺伝とは、遺伝子の両方のコピーに病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) が存在する場合 (すなわち、ある病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) のホモ接合体であるか、同じ遺伝子に 2 つの異なるバリエーションを有している [複合ヘテロ接合と呼ばれる状態] 場合) にのみ出現する遺伝学的状態を指す。

de novo 変異 (de novo mutation)

片方の親の生殖細胞 (卵子または精子) に生じた病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) または初期胚の発生中に受精卵に生じた病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) の結果として起こる、1 つの家系で初めて現れた遺伝子の変化のこと。新規変異ともいう。

家族性

特定の家系で一般集団より高い頻度でみられる表現型または形質で、家族性の形質は遺伝学的または非遺伝学的な病因となる場合がある。

家族歴 (family history)

家系内の個人の病歴を含めた遺伝学的な関係のこと。標準的な記号と用語を用いて図に表したものは、一般に家系図 (pedigree または family tree) と呼ばれる。

創始者効果 (founder effect)

かつて地理的または文化的に隔離されていた小さなグループを起源とす

る集団において高頻度に認められる病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) であって、集団の創始者の 1 人または複数が保持者であったもの。

生殖細胞系列 (germline)

卵子または精子 (配偶子) の起源となる細胞。

家系 (kindred)

広範囲の家族。

家系図 (pedigree)

家族歴を図にしたもの。

浸透率 (penetrance)

遺伝子型の特性の 1 つで、特定の遺伝子型が存在するときに臨床状態が発生する可能性を指すもの。

発端者 (proband)

ある家系に遺伝性疾患の存在が確認される契機となった個人のこと。男性は propositus、女性は proposita と呼ばれる。

散発性の癌 (sporadic cancer)

この用語には 2 つの意味がある。まず、癌に対する感受性を高める病的 (pathogenic/likely pathogenic) な生殖細胞系列バリエーションをもたない個人に生じた癌と、そのようなバリエーションをもっていることが明らかな個人に生じた癌とを区別するのに使用する場合がある。そのうち、高リスクの病的バリエーション (pathogenic/likely pathogenic) をもたない個人に発生した癌が散発性の癌と呼ばれる。病因となる特異的なバリエーションがなくても遺伝学的背景が癌発生の可能性に影響を及ぼすことがあるため、この区別は絶対的なものではない。また、癌の家族歴がない個人に発生した癌を表すのに散発性という用語を使用する場合もある。

表 2. 癌の病因遺伝子の存在を判定する遺伝学的検査の結果

結果	説明
真の陽性	既知の癌病因遺伝子の変化の保持者である
真の陰性	家系の他の一員で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持者ではない
Indeterminate (情報なし)	既知の癌病因遺伝子の保持者ではなく、他の家族については陰性かどうか不明である
Inconclusive (意義不明のバリエーション)	現時点で意義が明らかになっていない遺伝子変化の保持者である

表 3. 常染色体劣性疾患に関連する病的バリエント
(pathogenic/likely pathogenic)

病的バリエント (pathogenic/likely pathogenic)
ATM
BRCA2
BRIP1
NBN
PALB2
RAD51C

参考文献

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2188735>.
2. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. Trends Genet 1993;9:138-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8516849>.
3. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1990;15:63-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2322650>.
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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180149>.
5. Berliner JL, Fay AM. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2007;16:241-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508274>.
6. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med 2008;359:2143-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005198>.
7. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. J Genet Couns 2004;13:83-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15604628>.
8. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. Nat Genet 2002;31:33-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984562>.
9. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol 2015;136:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.
10. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Ann Oncol 2015;26:1291-1299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605744>.
11. Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:271-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366376>.
12. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, et al. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: state of the art and future directions in the era of personalized medicine. CA Cancer J Clin 2011;61:327-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858794>.
13. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
14. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. Am J Prev Med 2004;27:239-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450637>.
15. 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;292:1480-1489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383520>.
16. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA 1993;270:338-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8123079>.
17. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. JAMA 1993;270:1563-1568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371466>.

18. Childers CP, Childers KK, Maggard-Gibbons M, Macinko J. National estimates of genetic testing in women with a history of breast or ovarian cancer. J Clin Oncol 2017;35:3800-3806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28820644>.

19. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer 1994;73:643-651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299086>.

20. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593165>.

21. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst 1999;91:1541-1548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491430>.

22. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93:334-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238688>.

23. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. J Natl Cancer Inst 2001;93:358-366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238697>.

24. Euhus DM, Leitch AM, Huth JF, Peters GN. Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic. Breast J 2002;8:23-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856157>.

25. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data

from UK genetics clinics. J Med Genet 2008;45:425-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413374>.

26. Parmigiani G, Chen S, Iversen ES, Jr., et al. Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. Ann Intern Med 2007;147:441-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909205>.

27. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57:75-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385>.

28. Murphy CD, Lee JM, Drohan B, et al. The American Cancer Society guidelines for breast screening with magnetic resonance imaging: an argument for genetic testing. Cancer 2008;113:3116-3120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18932252>.

29. Bluman LG, Rimer BK, Berry DA, et al. Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 1999;17:1040-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071299>.

30. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2008;17:424-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18792771>.

31. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. Am J Hum Genet 1995;56:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887430>.

32. Calzone KA, Soballe PW. Genetic testing for cancer susceptibility. Surg Clin North Am 2008;88:705-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18672137>.

33. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. JAMA 2007;297:2587-2595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579227>.
34. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. Cancer 1996;78:1024-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780540>.
35. Osborne MP, Hoda SA. Current management of lobular carcinoma in situ of the breast. Oncology (Williston Park) 1994;8:45-49; discussion 49, 53-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8167087>.
36. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008;371:303-314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294997>.
37. 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;289:3243-3253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824205>.
38. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.
39. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk(1). Obstet Gynecol 2002;100:1148-1158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468157>.
40. Kurian AW, Li Y, Hamilton AS, et al. Gaps in incorporating germline genetic testing into treatment decision-making for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2017;35:2232-2239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402748>.
41. Armstrong J, Toscano M, Kotchko N, et al. Utilization and outcomes of BRCA genetic testing and counseling in a national commercially insured population: the ABOUT study. JAMA Oncol 2015;1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426480>.
42. Mets S, Tryon R, Veach PM, Zierhut HA. Genetic counselors' experiences regarding communication of reproductive risks with autosomal recessive conditions found on cancer panels. J Genet Couns 2016;25:359-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454646>.
43. Forrest LE, Young MA. Clinically significant germline mutations in cancer-causing genes identified through research studies should be offered to research participants by genetic counselors. J Clin Oncol 2016;34:898-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786918>.
44. Genetic Information Non-Discrimination Act of 2008 (GINA). Vol. Public Law No. 110-233. Available at: <https://www.eeoc.gov/laws/statutes/gina.cfm>.
45. Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, et al. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. J Genet Couns 2013;22:155-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188549>.
46. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2003;21:2397-2406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692171>.
47. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al. American society of clinical oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2010;28:893-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065170>.

48. Hong YC, Liu HM, Chen PS, et al. Hair follicle: a reliable source of recipient origin after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:871-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704789>.
49. Tran SD, Pillemer SR, Dutra A, et al. Differentiation of human bone marrow-derived cells into buccal epithelial cells in vivo: a molecular analytical study. *Lancet* 2003;361:1084-1088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672312>.
50. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I, et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2006;43:531-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258005>.
51. Chibon F, Primois C, Bressieux JM, et al. Contribution of PTEN large rearrangements in Cowden disease: a multiplex amplifiable probe hybridisation (MAPH) screening approach. *J Med Genet* 2008;45:657-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456716>.
52. Palma MD, Domchek SM, Stopfer J, et al. The relative contribution of point mutations and genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 in high-risk breast cancer families. *Cancer Res* 2008;68:7006-7014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703817>.
53. Weitzel JN, Lagos VI, Herzog JS, et al. Evidence for common ancestral origin of a recurring BRCA1 genomic rearrangement identified in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1615-1620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646271>.
54. Balmana J, Digiovanni L, Gaddam P, et al. Conflicting interpretation of genetic variants and cancer risk by commercial laboratories as assessed by the prospective registry of multiplex testing. *J Clin Oncol* 2016;34:4071-4078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621404>.
55. Vail PJ, Morris B, van Kan A, et al. Comparison of locus-specific databases for BRCA1 and BRCA2 variants reveals disparity in variant classification within and among databases. *J Community Genet* 2015;6:351-359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25782689>.
56. Lincoln SE, Yang S, Cline MS, et al. Consistency of BRCA1 and BRCA2 variant classifications among clinical diagnostic laboratories. *JCO Precis Oncol* 2017;1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782058>.
57. Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN, et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 2015;26:2057-2065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26153499>.
58. Badalato L, Kalokairinou L, Borry P. Third party interpretation of raw genetic data: an ethical exploration. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1189-1194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832567>.
59. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet Med* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565420>.
60. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788249>.
61. Offit K, Levran O, Mullaney B, et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1548-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14559878>.
62. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551709>.

63. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol 2014;32:2001-2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733792>.

64. Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, et al. Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. JAMA Oncol 2018;4:1066-1072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801090>.

65. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. JAMA Oncol 2015;1:943-951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26270727>.

66. Hall MJ, Forman AD, Pilarski R, et al. Gene panel testing for inherited cancer risk. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1339-1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190699>.

67. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:18032-18037. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006311>.

68. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. Gynecol Oncol 2017;147:375-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888541>.

69. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. JAMA Oncol 2017;3:1190-1196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418444>.

70. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing

results in women. JCO Precision Oncology 2017;1:1-12. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.16.00066>.

71. Decker B, Allen J, Luccarini C, et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. J Med Genet 2017;54:732-741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779002>.

72. Castera L, Krieger S, Rousselin A, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. Eur J Hum Genet 2014;22:1305-1313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24549055>.

73. Rainville IR, Rana HQ. Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. Curr Oncol Rep 2014;16:371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488544>.

74. Tung N, Battelli C, Allen B, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. Cancer 2015;121:25-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186627>.

75. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28085182>.

76. Hall MJ, Obeid E, Daly MB. Multigene panels to evaluate hereditary cancer risk: reckless or relevant? J Clin Oncol 2016;34:4186-4187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551136>.

77. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, et al. Cost-effectiveness of population-based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 mutation testing in unselected general population women. J Natl Cancer Inst 2018;110:714-725. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361001>.

78. Walsh T, Lee MK, Casadei S, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:12629-12633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20616022>.

79. Bombard Y, Bach PB, Offit K. Translating genomics in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1343-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225968>.

80. Blazer KR, Slavin T, Weitzel JN. Increased reach of genetic cancer risk assessment as a tool for precision management of hereditary breast cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:723-724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26869327>.

81. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:581-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27296296>.

82. van Marcke C, De Leener A, Berliere M, et al. Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;108:33-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931838>.

83. Cragun D, Radford C, Dolinsky JS, et al. Panel-based testing for inherited colorectal cancer: a descriptive study of clinical testing performed by a US laboratory. *Clin Genet* 2014;86:510-520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506336>.

84. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med* 2014;16:830-837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763289>.

85. Mauer CB, Pirzadeh-Miller SM, Robinson LD, Euhus DM. The integration of next-generation sequencing panels in the clinical cancer genetics practice: an institutional experience. *Genet Med* 2014;16:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24113346>.

86. Brunet J, Gutierrez-Enriquez S, Torres A, et al. ATM germline mutations in Spanish early-onset breast cancer patients negative for BRCA1/BRCA2 mutations. *Clin Genet* 2008;73:465-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384426>.

87. Heikkinen K, Rapakko K, Karppinen SM, et al. Association of common ATM polymorphism with bilateral breast cancer. *Int J Cancer* 2005;116:69-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756685>.

88. Thompson D, Antoniou AC, Jenkins M, et al. Two ATM variants and breast cancer risk. *Hum Mutat* 2005;25:594-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15880680>.

89. Tommiska J, Jansen L, Kilpivaara O, et al. ATM variants and cancer risk in breast cancer patients from Southern Finland. *BMC Cancer* 2006;6:209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914028>.

90. Obeid EI, Hall MJ, Daly MB. Multigene panel testing and breast cancer risk: is it time to scale down? *JAMA Oncol* 2017;3:1176-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418452>.

91. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, et al. Multigene panel testing detects equal rates of pathogenic BRCA1/2 mutations and has a higher diagnostic yield compared to limited BRCA1/2 analysis alone in patients at risk for hereditary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3282-3288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26219241>.

92. Axilbund JE. Panel testing is not a panacea. *J Clin Oncol* 2016;34:1433-1435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976416>.

93. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33:3660-3667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324357>.

94. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic

analysis. Lancet 2011;378:1461-1484. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21924486>.

95. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.

96. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol 1998;16:1969-1977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586917>.

97. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002;108:171-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832208>.

98. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. J Genet Couns 2009;18:13-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972196>.

99. Schneider KA, Garber J. Li-Fraumeni syndrome. GeneReviews; 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>.

100. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. Hum Mutat 2002;19:510-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11968083>.

101. Simon R, Zhang X. On the dynamics of breast tumor development in women carrying germline BRCA1 and BRCA2 mutations. Int J Cancer 2008;122:1916-1917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18098285>.

102. Yun MH, Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. Biochem Soc Trans 2009;37:597-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442256>.

103. Cipak L, Watanabe N, Bessho T. The role of BRCA2 in replication-coupled DNA interstrand cross-link repair in vitro. Nat Struct Mol Biol

2006;13:729-733. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16845393>.

104. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091231>.

105. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 2009;113:957-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305347>.

106. Whittemore AS. Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. N Engl J Med 1997;337:788-789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9289641>.

107. Metcalfe KA, Poll A, Royer R, et al. Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. J Clin Oncol 2010;28:387-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008623>.

108. Csokay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, et al. High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. Cancer Res 1999;59:995-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070953>.

109. Ji J, Hemminki K. Familial risk for histology-specific bone cancers: an updated study in Sweden. Eur J Cancer 2006;42:2343-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859907>.

110. Mikaelsdottir EK, Valgeirsdottir S, Eyfjord JE, Rafnar T. The Icelandic founder mutation BRCA2 999del5: analysis of expression. Breast Cancer Res 2004;6:R284-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217494>.

111. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, et al. BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. Nat Genet 1997;17:341-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9354803>.

112. Tonin PN, Mes-Masson AM, Futreal PA, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian breast and ovarian cancer families. Am J Hum Genet 1998;63:1341-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792861>.

113. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. J Clin Oncol 2016;34:1460-1468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976419>.

114. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998;62:676-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497246>.

115. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. Am J Hum Genet 1997;60:505-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042909>.

116. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. Am J Hum Genet 1997;60:1059-1067. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9150153>.

117. Petrucelli N, Daly MB, Bars Culver JO, Feldman GL. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast/ovarian cancer. GeneReviews; 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>.

118. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. Br J Cancer 2000;83:1301-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11044354>.

119. Antoniou A, Pharoah PD, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677558>.

120. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329-1333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416853>.

121. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343:692-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7907678>.

122. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302:643-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576434>.

123. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst 2013;105:812-822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628597>.

124. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. J Natl Cancer Inst 2006;98:1694-1706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148771>.

125. van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hoening MJ, et al. Impact of age at primary breast cancer on contralateral breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. J Clin Oncol 2016;34:409-418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700119>.

126. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA 2006;296:185-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835424>.

127. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population

series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2001;68:700-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179017>.

128. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>.

129. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. Jama 2015;313:1347-1361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.

130. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2017;377:523-533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601>.

131. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2018;379:753-763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579>.

132. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

133. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010;376:245-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

134. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 2010;28:2512-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.

135. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. Clin Cancer Res 2017;23:4095-4106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264872>.

136. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:75-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>.

137. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol 2015;33:244-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.

138. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:1697-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510020>.

139. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation. JCO Precis Oncol 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30051098>.

140. Imyanitov EN, Moiseyenko VM. Drug therapy for hereditary cancers. Hered Cancer Clin Pract 2011;9:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21819606>.

141. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:4282-4288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779615>.

142. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, et al. Relationship of patients' age to histopathological features of breast tumours in BRCA1 and BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. Breast Cancer Res 2005;7:R465-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987451>.

143. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005;11:5175-5180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033833>.

144. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 2002;20:2310-2318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981002>.

145. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, et al. Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA1 mutation: results from a population-based study of young women. J Clin Oncol 2011;29:4373-4380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010008>.

146. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. BMC Cancer 2009;9:86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298662>.

147. Evans DG, Howell A, Ward D, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer. J Med Genet 2011;48:520-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653198>.

148. Fostira F, Tsiitlaidou M, Papadimitriou C, et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat 2012;134:353-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434525>.

149. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Clin Cancer Res 2011;17:1082-1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233401>.

150. Rummel S, Varner E, Shriver CD, Ellsworth RE. Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013;137:119-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192404>.

151. Saura C, Saanech-Olle G, Bosch N, et al. High prevalence of BRCA1/2 germline mutations in female breast cancer patients with triple-negative phenotype (TNBC) and family history [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 1534. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1534.

152. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. J Clin Oncol 2015;33:304-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452441>.

153. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. J Natl Cancer Inst 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099541>.

154. Tun NM, Villani G, Ong K, et al. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. Clin Genet 2014;85:43-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000781>.

155. Meyer P, Landgraf K, Hogel B, et al. BRCA2 mutations and triple-negative breast cancer. PLoS One 2012;7:e38361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666503>.

156. Eccles DM, Li N, Handwerker R, et al. Genetic testing in a cohort of young patients with HER2-amplified breast cancer. Ann Oncol 2016;27:467-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681682>.

157. Comen E, Davids M, Kirchhoff T, et al. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in

Ashkenazi Women. Breast Cancer Res Treat 2011;129:185-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394499>.

158. Walsh T, Mandell JB, Norquist BM, et al. Genetic predisposition to breast cancer due to mutations other than BRCA1 and BRCA2 founder alleles among Ashkenazi Jewish women. JAMA Oncol 2017;3:1647-1653. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28727877>.

159. Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ, et al. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers. Cancer 2011;117:3093-3100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264845>.

160. 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;22:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966099>.

161. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. J Med Genet 2016;53:465-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928436>.

162. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. Breast Cancer Res 2002;4:R2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879560>.

163. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. Nat Genet 1996;13:123-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8673091>.

164. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, et al. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. Breast Cancer Res Treat 2011;126:771-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927582>.

165. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. Am J Hum Genet 1997;60:313-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9012404>.

166. Evans DG, Susnerwala I, Dawson J, et al. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. J Med Genet 2010;47:710-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20587410>.

167. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2007;99:1811-1814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042939>.

168. What are the key statistics about breast cancer in men? 2015. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancerinmen/detailedguide/breast-cancer-in-men-key-statistics>. Accessed May 28, 2015.

169. Pal T, Bonner D, Cragun D, et al. A high frequency of BRCA mutations in young black women with breast cancer residing in Florida. Cancer 2015;121:4173-4180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287763>.

170. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. Breast Cancer Res Treat 2010;119:13-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19789974>.

171. Verhoog LC, Berns EM, Brekelmans CT, et al. Prognostic significance of germline BRCA2 mutations in hereditary breast cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:119s-124s. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060339>.

172. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, et al. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. Clin Cancer Res 2015;21:211-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348513>.

173. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749552>.

174. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, et al. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0120189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25816289>.

175. Nilsson MP, Hartman L, Idvall I, et al. Long-term prognosis of early-onset breast cancer in a population-based cohort with a known BRCA1/2 mutation status. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:133-142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477976>.

176. Noori SF, Gangi A, Nelson ME, et al. Comparison of nodal metastasis between BRCA mutation carriers and non-BRCA mutation carriers with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3324-3329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047471>.

177. Schmidt MK, van den Broek AJ, Tollenaar RA, et al. Breast cancer survival of BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a hospital-based cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376189>.

178. Litton JK, Ready K, Chen H, et al. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations. *Cancer* 2012;118:321-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913181>.

179. Guindalini RS, Song A, Fackenthal JD, et al. Genetic anticipation in BRCA1/BRCA2 families after controlling for ascertainment bias and cohort effect. *Cancer* 2016;122:1913-1920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26992017>.

180. Gutierrez Barrera AM, Fouad TM, Song J, et al. BRCA mutations in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2018;124:466-474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29044548>.

181. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003;21:4222-4227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615451>.

182. 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;71:2751-2755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8467455>.

183. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209246>.

184. Jazaeri AA, Lu K, Schmandt R, et al. Molecular determinants of tumor differentiation in papillary serous ovarian carcinoma. *Mol Carcinog* 2003;36:53-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12557260>.

185. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720728>.

186. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-4709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728189>.

187. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104:2807-2816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284991>.

188. Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE, et al. Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol* 2012;120:235-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776961>.

189. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.

190. Gayther SA, Russell P, Harrington P, et al. The contribution of germline BRCA1 and BRCA2 mutations to familial ovarian cancer: no evidence for other ovarian cancer-susceptibility genes. *Am J Hum Genet* 1999;65:1021-1029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10486320>.

191. Sekine M, Nagata H, Tsuji S, et al. Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22-p25. *Hum Mol Genet* 2001;10:1421-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440995>.

192. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-2663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711857>.

193. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307:382-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22274685>.

194. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2187-2195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712470>.

195. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, et al. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:20-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165636>.

196. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1

and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:5530-5536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955455>.

197. Yang D, Khan S, Sun Y, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011;306:1557-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990299>.

198. Dong F, Davineni PK, Howitt BE, Beck AH. A BRCA1/2 mutational signature and survival in ovarian high-grade serous carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1511-1516. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496093>.

199. Bjorge T, Lie AK, Hovig E, et al. BRCA1 mutations in ovarian cancer and borderline tumours in Norway: a nested case-control study. *Br J Cancer* 2004;91:1829-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477862>.

200. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10:2473-2481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073127>.

201. Press JZ, De Luca A, Boyd N, et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 2008;8:17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208621>.

202. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol* 2013;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.

203. Werness BA, Ramus SJ, DiCioccio RA, et al. Histopathology, FIGO stage, and BRCA mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668547>.

204. Ayadi-Kaddour A, Bouraoui S, Bellil K, et al. Colonic adenocarcinoma and bilateral malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in Peutz-Jeghers syndrome. *Pathologica* 2004;96:117-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15524052>.

205. Clements A, Robison K, Granai C, et al. A case of Peutz-Jeghers syndrome with breast cancer, bilateral sex cord tumor with annular tubules, and adenoma malignum caused by STK11 gene mutation. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1591-1594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955943>.

206. Kondi-Pafiti A, Bakalianou K, Iavazzo C, et al. Endometrial carcinoma and ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with history of Peutz-Jeghers syndrome and multiple malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:452-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941977>.

207. Lele SM, Sawh RN, Zaharopoulos P, et al. Malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: a case report. *Mod Pathol* 2000;13:466-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786816>.

208. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005;18 Suppl 2:S81-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15502809>.

209. Goulvent T, Ray-Coquard I, Borel S, et al. DICER1 and FOXL2 mutations in ovarian sex cord-stromal tumours: a GINECO Group study. *Histopathology* 2016;68:279-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033501>.

210. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1382-1384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174860>.

211. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian

cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.

212. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006;100:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137750>.

213. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.

214. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:127-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625367>.

215. Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2009;22:1133-1138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543244>.

216. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.

217. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255760>.

218. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15:1112-1120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188187>.

219. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer 2012;106:1697-1701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516946>.

220. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42:711-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007>.

221. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. JCO Precis Oncol 2017;2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825054>.

222. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. Eur Urol 2017;71:740-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27989354>.

223. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433846>.

224. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol 2013;31:1748-1757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569316>.

225. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004;10:2918-2921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131025>.

226. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res 2010;16:2115-2121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215531>.

227. Hamel N, Kotar K, Foulkes WD. Founder mutations in BRCA1/2 are not frequent in Canadian Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. BMC Med Genet 2003;4:7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911837>.

228. Nastiuk KL, Mansukhani M, Terry MB, et al. Common mutations in BRCA1 and BRCA2 do not contribute to early prostate cancer in Jewish men. Prostate 1999;40:172-177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10398279>.

229. Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. Cancer Res 1996;56:5360-5364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8968085>.

230. Lal G, Liu G, Schmock B, et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. Cancer Res 2000;60:409-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10667595>.

231. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. Cancer Res 2002;62:3789-3793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097290>.

232. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:342-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301269>.

233. Ghiorzo P, Fornarini G, Sciallero S, et al. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. J Med Genet 2012;49:164-170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368299>.

234. Lucas AL, Shakya R, Lipsyc MD, et al. High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions. Clin

Cancer Res 2013;19:3396-3403. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959126/>.

235. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2015;33:3124-3129. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940717>.

236. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. Genet Med 2015;17:569-577. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356972>.

237. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. Cancer 2015;121:4382-4388. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440929>.

238. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, et al. Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs guideline-based germline testing. JAMA 2017;318:825-835. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28873162>.

239. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2017;35:3382-3390. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28767289>.

240. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. Cell 2018;173:355-370 e314. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625052>.

241. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, et al. Prevalence of germline mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. Genet Med 2018;20:119-127. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28726808>.

242. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. JAMA 2018;319:2401-2409. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922827>.

243. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.

244. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA Cancer J Clin 2012;62:118-128. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281605>.

245. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. Eur J Cancer 2017;72:215-225. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049106>.

246. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. Int J Gynecol Cancer 2010;20:1531-1534. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119368>.

247. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, et al. Risk of serous endometrial carcinoma in women with pathogenic BRCA1/2 variant after risk-reducing salpingo-oophorectomy. J Natl Cancer Inst 2018;110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954295>.

248. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. JAMA Oncol 2016;2:1434-1440. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367496>.

249. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Gynecol Oncol 2007;104:7-10. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962648>.

250. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2017;84:114-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802188>.

251. Iqbal J, Nussenzweig A, Lubinski J, et al. The incidence of leukaemia in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an International Prospective Cohort Study. *Br J Cancer* 2016;114:1160-1164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986251>.

252. Moran A, O'Hara C, Khan S, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2012;11:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187320>.

253. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics* 2013;131:620-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428972>.

254. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation testing in young women with breast cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:730-736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867710>.

255. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol* 2016;27:1532-1538. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194814>.

256. Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M, et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Ann Oncol* 2016;27:795-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26787237>.

257. Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. *Breast* 2008;17:441-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657973>.

258. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer* 2018;18:179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433453>.

259. 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;292:1317-1325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367553>.

260. 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;351:427-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282350>.

261. 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;365:1769-1778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910949>.

262. 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;93:1095-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459871>.

263. Berg WA. How well does supplemental screening magnetic resonance imaging work in high-risk women? *J Clin Oncol* 2014;32:2193-2196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934782>.

264. Buist DS, Porter PL, Lehman C, et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1432-1440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467032>.

265. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1081-1087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880551>.

266. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002;102:91-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353239>.

267. van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL, et al. Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:267-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9616416>.

268. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:743-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793111>.

269. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-8476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293877>.

270. Riedl CC, Ponhold L, Flory D, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6144-6152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947480>.

271. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRI study): interim results. *Radiology* 2007;242:698-715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244718>.

272. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer* 2012;107:24-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588560>.

273. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, et al. Screening MRI in women with a personal history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744477>.

274. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016;114:631-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908327>.

275. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer* 2011;117:3900-3907. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21365619>.

276. Goldfrank D, Chuai S, Bernstein JL, et al. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutations in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2311-2313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119064>.

277. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006;7:402-406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648044>.

278. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012;345:e5660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956590>.

279. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14:583-589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623721>.

280. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a

population-based screening program. Radiology 2013;267:47-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297332>.

281. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. Radiology 2013;266:104-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169790>.

282. Friedewald SM, Rafferty EA, Conant EF. Breast cancer screening with tomosynthesis and digital mammography-reply. JAMA 2014;312:1695-1696. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25335157>.

283. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, et al. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. Radiology 2015;274:337-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247407>.

284. Rose SL, Tidwell AL, Ice MF, et al. A reader study comparing prospective tomosynthesis interpretations with retrospective readings of the corresponding FFDM examinations. Acad Radiol 2014;21:1204-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25107868>.

285. Destounis S, Arieno A, Morgan R. Initial experience with combination digital breast tomosynthesis plus full field digital mammography or full field digital mammography alone in the screening environment. J Clin Imaging Sci 2014;4:9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24744966>.

286. Margolies L, Cohen A, Sonnenblick E, et al. Digital breast tomosynthesis changes management in patients seen at a tertiary care breast center. ISRN Radiol 2014;2014:658929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24967297>.

287. Lang K, Andersson I, Rosso A, et al. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a

population-based study. Eur Radiol 2016;26:184-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25929946>.

288. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al. Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOMMY Trial). Radiology 2015;277:697-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176654>.

289. Zuckerman SP, Conant EF, Keller BM, et al. Implementation of synthesized two-dimensional mammography in a population-based digital breast tomosynthesis screening program. Radiology 2016;160366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467468>.

290. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. Radiology 2014;271:655-663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484063>.

291. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. Cancer 2012;118:2021-2030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935911>.

292. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:454-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840135>.

293. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:945-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>.

294. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.

295. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. J Clin Oncol 2017;35:1411-1420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240969>.

296. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk - combined results from two screening trials. Clin Cancer Res 2017;23:3628-3637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143870>.

297. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62:339-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135763>.

298. Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. Clin Cancer Res 2016;22:3971-3981. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26979395>.

299. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999;340:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887158>.

300. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001;93:1633-1637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698567>.

301. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001;345:159-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463009>.

302. 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;22:1055-1062. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981104>.

303. van Dijk S, van Roosmalen MS, Otten W, Stalmeier PF. Decision making regarding prophylactic mastectomy: stability of preferences and the impact of anticipated feelings of regret. J Clin Oncol 2008;26:2358-2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467728>.

304. Morrow M, Mehrara B. Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. Br J Surg 2009;96:1-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109821>.

305. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: a multi-institutional study. JAMA Surg 2018;153:123-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28903167>.

306. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Clin Cancer Res 2002;8:3776-3781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473589>.

307. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014;32:1547-1553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567435>.

308. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.

309. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008;26:1331-1337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268356>.

310. 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;346:1609-1615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023992>.

311. Kemel Y, Kauff ND, Robson ME, et al. Four-year follow-up of outcomes following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers [abstract]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2005;23(Supple 16):Abstract 1013. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/1013.

312. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469748>.

313. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346:1616-1622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023993>.

314. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. Cancer 2018;124:952-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315498>.

315. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. J Clin Oncol 2014;32:3275-3283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.

316. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005;23:7491-7496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234515>.

317. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, et al. Effect of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.

JAMA Oncol 2015;1:306-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181175>.

318. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788320>.

319. Chai X, Domchek S, Kauff N, et al. RE: Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264690>.

320. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601060>.

321. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-7810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219936>.

322. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2008;100:1361-1367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812548>.

323. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. J Natl Cancer Inst 2008;100:1341-1343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812547>.

324. Garber JE, Hartman AR. Prophylactic oophorectomy and hormone replacement therapy: protection at what price? J Clin Oncol 2004;22:978-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981100>.

325. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. Am J Obstet Gynecol 2014;210:471.e471-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412119>.

326. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. Fertil Steril 2013;100:1704-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993887>.

327. Daly MB, Drescher CW, Yates MS, et al. Salpingectomy as a means to reduce ovarian cancer risk. Cancer Prev Res (Phila) 2015;8:342-348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586903>.

328. College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ovary. 2009. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Ovary_09protocol.pdf. Accessed March 2011.

329. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. JAMA 1999;281:2189-2197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376571>.

330. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet 2013;381:1827-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639488>.

331. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. Clin Cancer Res 2006;12:5242-5247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16951244>.

332. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal

osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004;96:1751-1761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572757>.

333. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006;295:2727-2741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754727>.

334. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2010;3:696-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404000>.

335. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004;22:2328-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>.

336. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. Int J Cancer 2006;118:2281-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16331614>.

337. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet 2000;356:1876-1881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130383>.

338. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286:2251-2256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11710890>.

339. Ingle JN, Liu M, Wickerham DL, et al. Selective estrogen receptor modulators and pharmacogenomic variation in ZNF423 regulation of

BRCA1 expression: individualized breast cancer prevention. Cancer Discov 2013;3:812-825. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764426>.

340. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. Lancet Oncol 2007;8:26-34. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196508>.

341. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med 1998;339:424-428. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9700175>.

342. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer 2010;46:2275-2284. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537530>.

343. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2013;31:4188-4198. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145348>.

344. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1773-1779. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464649>.

345. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1863-1870. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021353>.

346. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:3170-3178. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990759>.

347. Milne RL, Knight JA, John EM, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:350-356. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734957>.

348. Offit K, Kohut K, Clagett B, et al. Cancer genetic testing and assisted reproduction. J Clin Oncol 2006;24:4775-4782. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840542>.

349. Offit K, Sagi M, Hurley K. Preimplantation genetic diagnosis for cancer syndromes: a new challenge for preventive medicine. JAMA 2006;296:2727-2730. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164459>.

350. Sawyer SL, Tian L, Kahkonen M, et al. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. Cancer Discov 2015;5:135-142. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25472942>.

351. Menon U, Harper J, Sharma A, et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod 2007;22:1573-1577. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428877>.

352. Quinn G, Vadaparampil S, Wilson C, et al. Attitudes of high-risk women toward preimplantation genetic diagnosis. Fertil Steril 2009;91:2361-2368. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440521>.

353. Vadaparampil ST, Quinn GP, Knapp C, et al. Factors associated with preimplantation genetic diagnosis acceptance among women concerned about hereditary breast and ovarian cancer. Genet Med 2009;11:757-765. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710615>.

354. Quinn GP, Vadaparampil ST, Miree CA, et al. High risk men's perceptions of pre-implantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod 2010;25:2543-2550. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713415>.

355. Quinn GP, Vadaparampil ST, King LM, et al. Conflict between values and technology: perceptions of preimplantation genetic diagnosis among women at increased risk for hereditary breast and ovarian cancer. *Fam Cancer* 2009;8:441-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554475>.

356. Jasper MJ, Liebelt J, Hussey ND. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 exon 13 duplication mutation using linked polymorphic markers resulting in a live birth. *Prenat Diagn* 2008;28:292-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18302307>.

357. Sagi M, Weinberg N, Eilat A, et al. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1/2--a novel clinical experience. *Prenat Diagn* 2009;29:508-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248143>.

358. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:2984-2986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1581912>.

359. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27:1250-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204208>.

360. Laloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet* 2003;361:1101-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672316>.

361. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2011;13:651-657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552135/>.

362. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614522>.

363. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039259>.

364. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, et al. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991;51:6094-6097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1933872>.

365. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, et al. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:83-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11219776>.

366. Siddiqui R, Onel K, Facio F, et al. The TP53 mutational spectrum and frequency of CHEK2*1100delC in Li-Fraumeni-like kindreds. *Fam Cancer* 2005;4:177-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951970>.

367. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016;122:3673-3681. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496084>.

368. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994;54:1298-1304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8118819>.

369. Krutikova V, Trkova M, Fleitz J, et al. Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations. *Eur J Cancer* 2005;41:1597-1603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925506>.

370. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71:747-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5360287>.

371. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-5362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3409256>.

372. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978757>.

373. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997;76:1-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218725>.

374. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:242-252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334668>.

375. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2014;35:654-662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706533>.

376. Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, et al. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Arch Dermatol* 2011;147:248-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339461>.

377. Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, et al. Familial melanoma associated with Li-Fraumeni Syndrome and Atypical Mole Syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy. *Acta Derm Venereol* 2017;97:720-723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218344>.

378. Melhem-Bertrandt A, Bojadzieva J, Ready KJ, et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *Cancer* 2011;118:908-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21761402>.

379. Wilson JR, Bateman AC, Hanson H, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med*

Genet 2010;47:771-774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805372>.

380. Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:606-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554443>.

381. Lustbader ED, Williams WR, Bondy ML, et al. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue-sarcoma patients. *Am J Hum Genet* 1992;51:344-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1642235>.

382. Birch JM, Blair V, Kelsey AM, et al. Cancer phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome. *Oncogene* 1998;17:1061-1068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9764816>.

383. Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie* 2002;84:75-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900879>.

384. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001;38:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11332399>.

385. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv* 1995;25:101-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8718514>.

386. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008;45:535-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511570>.

387. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-2352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014290>.

388. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. J Clin Oncol 2009;27:e108-109; author reply e110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652052>.

389. Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, et al. The prevalence of germ-line TP53 mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30. Fam Cancer 2009;8:563-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714488>.

390. Lalloo F, Varley J, Moran A, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. Eur J Cancer 2006;42:1143-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644204>.

391. Lee DS, Yoon SY, Looi LM, et al. Comparable frequency of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests TP53 screening should be offered together with BRCA1/2 screening to early-onset breast cancer patients. Breast Cancer Res 2012;14:R66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507745>.

392. Mouchawar J, Korch C, Byers T, et al. Population-based estimate of the contribution of TP53 mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. Cancer Res 2010;70:4795-4800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20501846>.

393. McCuaig JM, Armel SR, Novokmet A, et al. Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? Fam Cancer 2012;11:607-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851211>.

394. Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. Hum Mutat 2014;35:672-688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665023>.

395. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature 2013;502:333-339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132290>.

396. Mai PL, Khincha PP, Loud JT, et al. Prevalence of cancer at baseline screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. JAMA Oncol 2017;3:1640-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772286>.

397. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L, et al. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res 2017;23:e38-e45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28572266>.

398. Greer MC, Voss SD, States LJ. Pediatric cancer predisposition imaging: focus on whole-body MRI. Clin Cancer Res 2017;23:e6-e13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28572262>.

399. Ballinger ML, Best A, Mai PL, et al. Baseline surveillance in Li-Fraumeni syndrome using whole-body magnetic resonance imaging: a meta-analysis. JAMA Oncol 2017;3:1634-1639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772291>.

400. Villani A, Tabori U, Schiffman J, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. Lancet Oncol 2011;12:559-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601526>.

401. Villani A, Shore A, Wasserman JD, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. Lancet Oncol 2016;17:1295-1305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501770>.

402. Asdahl PH, Ojha RP, Hasle H. Cancer screening in Li-Fraumeni Syndrome. JAMA Oncol 2017;3:1645-1646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772307>.

403. Avigad S, Peleg D, Barel D, et al. Prenatal diagnosis in Li-Fraumeni syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:541-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342977>.

404. Prochazkova K, Foretova L, Sedlacek Z. A rare tumor and an ethical dilemma in a family with a germline TP53 mutation. Cancer Genet Cytogenet 2008;180:65-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068537>.

405. Orloff MS, Eng C. Genetic and phenotypic heterogeneity in the PTEN hamartoma tumour syndrome. Oncogene 2008;27:5387-5397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794875>.

406. Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome (PTHS). GeneReviews; 2009. Available at: Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>.

407. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. J Med Genet 2011;48:505-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659347>.

408. Varga EA, Pastore M, Prior T, et al. The prevalence of PTEN mutations in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental delay, and macrocephaly. Genet Med 2009;11:111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265751>.

409. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. Genet Med 2009;11:687-694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668082>.

410. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. Eur J Hum Genet 1999;7:267-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234502>.

411. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN

hamartoma tumour syndrome. J Med Genet 2004;41:323-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121767>.

412. Bennett KL, Mester J, Eng C. Germline epigenetic regulation of KILLIN in Cowden and Cowden-like syndrome. JAMA 2010;304:2724-2731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177507>.

413. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. Clin Genet 1986;29:222-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3698331>.

414. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. Cancer 1978;41:2393-2398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/657103>.

415. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst 2013;105:1607-1616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136893>.

416. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. J Med Genet 2013;50:255-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335809>.

417. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract 2010;8:6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565722>.

418. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res 2012;18:400-407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252256>.

419. Tan MH, Mester J, Peterson C, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. Am J Hum Genet 2011;88:42-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194675>.

420. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:492-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768394>.

421. Hansen-Kiss E, Beinkampen S, Adler B, et al. A retrospective chart review of the features of PTEN hamartoma tumour syndrome in children. J Med Genet 2017;54:471-478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526761>.

422. Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM. Head circumference reference data: birth to 18 years. Pediatrics 1987;79:706-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3575026>.

423. Zhou XP, Waite KA, Pilarski R, et al. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. Am J Hum Genet 2003;73:404-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12844284>.

424. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD, et al. Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. Am J Hum Genet 2003;73:1191-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566704>.

425. Andres RH, Guzman R, Weis J, et al. Lhermitte-Duclos disease with atypical vascularization--case report and review of the literature. Clin Neuropathol 2009;28:83-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19353838>.

426. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. J Med Genet 2005;42:318-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805158>.

427. Herman GE, Butter E, Enrile B, et al. Increasing knowledge of PTEN germline mutations: Two additional patients with autism and

macrocephaly. Am J Med Genet A 2007;143:589-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17286265>.

428. Herman GE, Henninger N, Ratliff-Schaub K, et al. Genetic testing in autism: how much is enough? Genet Med 2007;9:268-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505203>.

429. Orrico A, Galli L, Buoni S, et al. Novel PTEN mutations in neurodevelopmental disorders and macrocephaly. Clin Genet 2009;75:195-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759867>.

430. Black D, Bogomolny F, Robson ME, et al. Evaluation of germline PTEN mutations in endometrial cancer patients. Gynecol Oncol 2005;96:21-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589575>.

431. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. Nat Genet 1996;13:114-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8673088>.

432. Schaffer JV, Kamino H, Witkiewicz A, et al. Mucocutaneous neuromas: an underrecognized manifestation of PTEN hamartoma-tumor syndrome. Arch Dermatol 2006;142:625-632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702501>.

433. Brownstein MH, Mehregan AH, Bikowski JB, et al. The dermatopathology of Cowden's syndrome. Br J Dermatol 1979;100:667-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/465314>.

434. Brownstein MH, Mehregan AH, Bilowski JB. Trichilemmomas in Cowden's disease. JAMA 1977;238:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/577252>.

435. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010;139:1927-1933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20600018>.

436. Stanich PP, Owens VL, Sweetser S, et al. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome. Mayo Clin Proc 2011;86:489-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628613>.

437. Stanich PP, Pilarski R, Rock J, et al. Colonic manifestations of PTEN hamartoma tumor syndrome: case series and systematic review. World J Gastroenterol 2014;20:1833-1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24587660>.

438. Al-Thihli K, Palma L, Marcus V, et al. A case of Cowden's syndrome presenting with gastric carcinomas and gastrointestinal polyposis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2009;6:184-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19190598>.

439. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. Fam Cancer 2014;13:57-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934601>.

440. Gorlin RJ, Cohen MM, Jr., Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Am J Med Genet 1992;44:307-314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1336932>.

441. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. Hum Mol Genet 1998;7:507-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9467011>.

442. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000;37:828-830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073535>.

443. Bayley JP. Succinate dehydrogenase gene variants and their role in Cowden syndrome. Am J Hum Genet 2011;88:674-675; author reply 676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565294>.

444. SEER Stat Fact Sheets: Thyroid Cancer. 2015. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Accessed May 28, 2015.

445. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. Biomed Res Int 2013;2013:747318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586058>.

446. Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM gene mutations in breast cancer: a meta-analysis of different measures of risk. Genet Epidemiol 2016;40:425-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112364>.

447. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med 2015;372:2243-2257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014596>.

448. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. JAMA Oncol 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128536>.

449. Broeks A, Urbanus JH, Floore AN, et al. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility. Am J Hum Genet 2000;66:494-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10677309>.

450. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. Clin Genet 2016;90:105-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26662178>.

451. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. J Med Genet 2016;53:800-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595995>.

452. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. Breast Cancer Res 2011;13:R73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21787400>.

453. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, et al. Radiation exposure, the ATM Gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. J Natl Cancer Inst 2010;102:475-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20305132>.

454. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. Gastroenterology 2015;148:556-564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25479140>.

455. Pilie PG, Johnson AM, Hanson KL, et al. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. Cancer 2017;123:3925-3932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657667>.

456. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315354>.

457. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. Nat Genet 2011;43:1104-1107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964575>.

458. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:757-847.

459. Easton DF, Lesueur F, Decker B, et al. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. J Med Genet 2016;53:298-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921362>.

460. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. JAMA 2007;297:2360-2372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545690>.

461. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology 2001;121:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729114>.

462. Friedrichsen DM, Malone KE, Doody DR, et al. Frequency of CHEK2 mutations in a population based, case-control study of breast cancer in young women. Breast Cancer Res 2004;6:R629-635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15535844>.

463. Iniesta MD, Gorin MA, Chien LC, et al. Absence of CHEK2*1100delC mutation in families with hereditary breast cancer in North America. Cancer Genet Cytogenet 2010;202:136-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875877>.

464. Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, et al. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. Breast Cancer Res 2011;13:R20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21356067>.

465. Cybulski C, Wokolorczyk D, Jakubowska A, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:3747-3752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876083>.

466. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. J Clin Oncol 2008;26:542-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172190>.

467. Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen General Population Study. J Clin Oncol 2016;34:1208-1216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884562>.

468. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10

studies. Am J Hum Genet 2004;74:1175-1182. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122511>.

469. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, et al. Age- and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. J Clin Oncol 2016;34:2750-2760. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269948>.

470. Han FF, Guo CL, Liu LH. The effect of CHEK2 variant I157T on cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. DNA Cell Biol 2013;32:329-335. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713947>.

471. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA 2011;305:2304-2310. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642682>.

472. Kohlmann W, Gruber S. Lynch Syndrome. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource 2014. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>.

473. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. JAMA 2006;296:1507-1517. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003399>.

474. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. Int J Cancer 2008;123:444-449. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.

475. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. Obstet Gynecol 2007;110:18-25. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601891>.

476. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J

Med 2006;354:261-269. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.

477. Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. Clin Genet 2013;83:359-364. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22775459>.

478. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110:223-262; quiz 263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645574>.

479. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol 2015;33:209-217. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452455>.

480. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90:437-444. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306348>.

481. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. J Clin Oncol 2009;27:4793-4797. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720893>.

482. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer 2007;120:821-824. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096354>.

483. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529665>.

484. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920532>.

485. Harkness EF, Barrow E, Newton K, et al. Lynch syndrome caused by MLH1 mutations is associated with an increased risk of breast cancer: a cohort study. *J Med Genet* 2015;52:553-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101330>.

486. Goldberg M, Bell K, Aronson M, et al. Association between the Lynch syndrome gene MSH2 and breast cancer susceptibility in a Canadian familial cancer registry. *J Med Genet* 2017;54:742-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779004>.

487. Bogdanova N, Feshchenko S, Schurmann P, et al. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122:802-806. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957789>.

488. Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Long J, Zheng W. Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. *Lancet Oncol* 2011;12:477-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514219>.

489. Steffen J, Nowakowska D, Niwinska A, et al. Germline mutations 657del5 of the NBS1 gene contribute significantly to the incidence of breast cancer in Central Poland. *Int J Cancer* 2006;119:472-475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770759>.

490. Zhang G, Zeng Y, Liu Z, Wei W. Significant association between Nijmegen breakage syndrome 1 657del5 polymorphism and breast cancer risk. *Tumour Biol* 2013;34:2753-2757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765759>.

491. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpaa RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 2016;34:1978-1986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926675>.

492. Rosenfeld A, Listernick R, Charrow J, Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Childs Nerv Syst* 2010;26:663-667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937438>.

493. Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol* 2016;51:571-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511941>.

494. Walker L, Thompson D, Easton D, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer* 2006;95:233-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16786042>.

495. Sharif S, Moran A, Huson SM, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet* 2007;44:481-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369502>.

496. Evans DG. Are we ready for targeted early breast cancer detection strategies in women with NF1 aged 30-49 years? *Am J Med Genet A* 2012;158a:3054-3055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987630>.

497. Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer* 2015;112:1546-1548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742481>.

498. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105749>.

499. Thompson ER, Rowley SM, Li N, et al. Panel testing for familial breast cancer: calibrating the tension between research and clinical care. J Clin Oncol 2016;34:1455-1459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786923>.

500. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. Cancer Res 2011;71:2222-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285249>.

501. Cybulski C, Kluzniak W, Huzarski T, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. Lancet Oncol 2015;16:638-644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959805>.

502. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med 2014;371:497-506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099575>.

503. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. Nat Commun 2014;5:3156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448499>.

504. Tischkowitz M, Xia B. PALB2/FANCN: recombining cancer and Fanconi anemia. Cancer Res 2010;70:7353-7359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858716>.

505. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. Nat Genet 2012;44:475-476; author reply 476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538716>.

506. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. Nat Genet 2011;43:879-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822267>.

507. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian

cancer in the population. J Clin Oncol 2015;33:2901-2907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261251>.

508. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res 2006;12:3209-3215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707622>.