**Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study**

Copson ER et al. Lancet Oncol 2018; 19: 169–80

【Introduction】

『BRCA1/2の変異を有する乳癌』

・40歳未満の女性は全乳癌の5％しかいないが（乳癌）死亡率が高く、高齢の発症者と比較してBRCA1/2の変異を有する患者の数が多い。

・BRCA1/2の変異があるとセカンドプライマリーの乳がんの発生率が高い為、早期の遺伝子検査により術式決定には役立つ。しかし（独立した）予後への影響は不明である。

・BRCA1の変異は、高組織学グレード、ER陰性、PgR陰性、HER2陰性（トリプルネガティブ）と関連している。
・BRCA2変異乳癌は、通常、高悪性度、ER陽性、HER2陰性である。
・BRCA1変異乳癌は、術前化学療法に対する感受性が高いことが知られている。

『BRCA1/2の変異キャリアと予後をみた報告』

・これまでの研究およびメタアナリシスを見ると、BRCA1/2変異を有する患者は散発性のものと比較して、予後に関する一貫性がない（良い、悪い、ほぼ同じという様々な報告）。
・BRCA1/2変異を有する乳癌患者の生存率に関する66の研究のメタアナリシスを行い研究の質、データを評価した報告では、

「 BRCA1またはBRCA2変異キャリアと乳癌の予後との関連については、まだエビデンスに基づいた結論は得ることができない」と結論付けられている。

『今回の目的』
・我々は若年発症乳癌患者のBRCA1またはBRCA2遺伝変異が予後に及ぼす影響を明らかにすることを主な目的とした、Prospective Outcomes in Sporadic versus Hereditary breast cancer（POSH）研究を行うことした。

【 Methods 】

『デザイン』

・多施設共同前向きコホート研究。

『対象・適格基準』

・英国の127の病院で原発性乳がん（浸潤癌）と診断された女性（18-40歳）。
・乳癌診断から12ヶ月以内の患者、及び悪性腫瘍の既往歴のある者（非黒色腫皮膚癌を除く）は除外。

『方法』

・患者は各施設のプロトコールに従った治療を受けた。
・BOADICEAアルゴリズム（※）を用いて、患者がBRCA1/2病原性変異体を保有する可能性を推定した。⇒10%程度と予想された。

**（※）乳癌、卵巣癌またはその他の癌の強い家族歴を有する女性における乳癌リスクの判定に特に有用なアルゴリズム（NCCNガイドライン参照）。**

・登録時に提出された血液からDNAを抽出した。
・次世代シーケンサーを用いた診断パネルで乳癌関連遺伝子（BRCA1、BRCA2、およびTP53を含む）を調査した。
・BRCA変異群（BRCA陽性）同定には専門家のreviewと、サンガー法での確認も行った。
・他の全ての患者（意義が不明確な変異（VUS）や非常に低い浸透率の変異をもつ者も含む）は、BRCA『陰性』と同じ群に割り当てられた。

・TP53の変異があることが判明した場合は除外された。

・6ヶ月後、12ヶ月後、その後1年に1回、死亡または追跡不能になるまで調査を行った。
・死亡日付と死亡原因が自動登録されるように、患者はNHS医学研究情報サービス登録された。

『outcome』
・Primary outcome : OS（全生存率）。
・Secondary outcome : DDFS（遠隔無病生存率）。

『Statistical analysis』

・サンプルサイズは、BRCA1/2変異を有する確率が10％で、非変異間との2年間のイベント発生率の絶対差が10％（BRCA陽性者が20％、散発性乳癌が10％）との予測に基づき、最低2000人と設定された。BRCA1/2変異の有病率が5％、15％、さらに高確率だった場合も考慮された。

・2000人以上の患者が登録され、調査の回収も良好だったため、多変量解析に十分なデータが集まった。
・予定されていた計画に従い統計分析を行った。母集団およびトリプルネガティブ集団の両方について分析を行った。
・Kaplan-Meier法を用いて、BRCAステータス別の生存率データを2年,5年,10年で算出した。
・欠測データは、完全に無作為に欠落しているとみなし、打ち切りは『情報のない打ち切り（non-informative）』であるとした。
・トリプルネガティブ集団には事後解析（Post-hoc sensitivity analyses）が行われた。

・診断から登録（診断から12カ月以内の規定）までの期間が結果に影響するバイアスを考え、その期間を調節した多変量解析も行った。

・BRCAキャリアでトリプルネガティブ乳癌の患者はリスク低減手術で生存率が伸びる可能性があるので、トリプルネガティブで診断から１年以内に両側乳房切除術を受けた患者は再度解析を行った。

・新規に乳癌や卵巣癌を発症すると長期的な予後は明らかに悪くなるので、それを除外した追加の解析も行った。

・Stata ver14.2ですべての解析を行った。

【 Results 】

『登録』

・2000年1月24日から2008年1月24日まで、適格女性3021人がリクルートされ、2733（91%）が分析対象となり288人（9％）が除外となった。2016年7月26日までのデータ　は収集された。(Figure 1)

・追跡期間の中央値は8.2年（※IQR 6.0 - 9.9）。 91名（3％）の患者が追跡不能となった。

※IQR＝四分位範囲（分布の代表値として平均値の代わりに中央値を使うときは、IQRを標準偏差や分散の代わりに使う。）

『BRCA変異の割合』

・2733人の患者のうち338人（12％）がBRCA1またはBRCA2の変異を有し、そのうち44人（13％）は‘大きな’コピー数多型を有すvariantであった。

・変異のある338人の患者のうち75人（22％）は、家族歴または病理学に基づく現行の遺伝子判定ガイドラインには合致しなかった。

『カウンセリング実施状況』
・臨床現場において全体のうち388人（14％）が遺伝カウンセリング、BRCA遺伝子検査の案内を受けていた。そのうち182人が病原性変異を有していた（陽性率47％）。

『Base line characteristics』（本文Table1参照）

・BRCA陽性 vs BRCA陰性、BRCA1変異 vs BRCA2変異でみると、

「年齢」、「組織グレード」、「ホルモンレセプター」、「HER2」、「リンパ節転移個数」、「脈管侵襲」、「化学療法」、「術式」は有意で差があった。

『トリプルネガティブと診断された患者』

・母集団の患者2733人のうち、558人（20％）がトリプルネガティブ乳がんであった。
・トリプルネガティブのBRCAの変異が136人（24％）で確認され、その中の123人（90％）がBRCA1の変異だった。
・トリプルネガティブ乳癌患者のなかでは、BRCA１/2の変異間での腫瘍特性の差異もみられた。（本文Table 2参照）

『対側乳癌』
・対側乳癌の発生は、全体では151人（6％）に認められた。

・変異陽性者では、BRCA1変異キャリアの201人中37人（18％）、BRCA2変異キャリアの137人中17人（12％）に認められた。

・変異陰性の場合は2395人中97人（4％）の患者に認められた。
・対側乳癌発生までの期間の中央値はBRCA陽性で3.0年（IQR 1.5 - 4.8）、BRCA陰性で2.7年（1.2 – 5.3）であった。

⇒BRCA変異があれば対側乳癌発生率が高い。

『遠隔転移・死亡』

・全患者のうち752人（28％）の女性が遠隔再発を起こした。
・678人が死亡し、651人（96％）が乳癌死亡だった。

・非乳癌死亡の中には、セカンドプライマリーによる死亡も含まれているが、BRCA1陽性者では201人が他の悪性腫瘍に罹患し、うち6人（3%）が死亡していた（卵巣3、腹膜1、食道1、膵臓1）。BRCA２陽性患者にはセカンドプライマリーによる死亡はなかった。

・セカンドプライマリーによる死亡はBRCA陰性患者では2395人中12人（<1％）に認めた（血液4、肺3、脳１、結腸直腸１、胃１、膵臓１、肉腫１）。

⇒セカンドプライマリーによる死亡は総じて少ない印象だが、BRCA１変異は特徴的な臓器腫瘍による死因が多くを占めた。

『全生存率（OS）、遠隔無病生存率（DDFS）』；Primary and Secondary outcome (Figure 2A)

・2年時点:BRCA陽性97.0％（95％CI 94.5 – 98.4）vs BRCA陰性96.6％（95.8 – 97.3）。

・5年時点：83.8％（79.3 – 87.5）vs 85.0％（83.5 – 86.4）。

・10年時点：73.4％（67.4 – 78.5）vs 70.1％（67.7 – 72.3）。

・人種およびBMIによる単変量解析・多変量解析の前後で全生存率に有意な差はなかった。
・遠隔無病生存期間（DDFS）を比較しても同様の結果（差はなかった）。

・BRCA陰性 vs BRCA1陽性、 BRCA陰性 vs BRCA2陽性のOSをそれぞれ比較しても同様な結果（差はなかった）。

⇒BRCA変異有り/無しの間で、OSまたはDDFSに有意差は認めなかった。 人種とBMIによる調整後でも変化はない。

『トリプルネガティブ患者の解析（予定されていた）』

トリプルネガティブ乳癌患者558人のなかで、159人（28％）の女性が遠隔転移を起こし、153人が死亡し、すべて乳癌死だった。

・BRCA陽性は、陰性と比較して2年時点でのOSは有意に良好(95% *vs* 91% 、HR 0.59、p = 0.047）だった。
・5年時点だと、74％ vs 81%（HR1.13、p = 0.62）。

・10年時点だと、72％ vs 69％ (HR2.12、p = 0.12）。

⇒トリプルネガティブでは、2年時点では陽性の方がOSが良く、5年、10年だと差はない。DDFSは、BRCA陽性とBRCA陰性の間で有意差はなかった。

・1年以内に両側乳房切除術を受けた人を除外すると…？

診断後1年以内に両側乳房切除術を受けた患者は31人（６％）でBRCA陽性者21人、BRCA陰性者10人。

OS（post-hoc感度分析）は、

2年時点で、BRCA陽性95% vs BRCA陰性91%（HR 0.52、p = 0.0233）。

5年時点で、83% vs 74% （ HR 0.98、p = 0.94）。

⇒1年以内にリスク低減両側乳房切除をした患者を除いても2年では陽性の方が生存率が良く、5年、10年だと差がない。（予防的切除は2年時点の予後改善の理由とならない）

・新規の乳癌と卵巣がんに罹患した人を除外すると…？

新規の原発性乳癌または卵巣癌を発症したのは37人（7％）。
・BRCA陽性とBRCA陰性の10年間の全生存率はそれぞれ、69％ vs 78％（p = 0.73）だった。

【Discussion】

・臨床ではBRCA変異があるとリスク低減手術を含む追加の治療オプションが推奨されることが多いが、BRCA変異が予後に及ぼす影響は、医師および患者の決定の際に重要である。

このコホートはBRCA変異の予後に関する最大規模の前向き研究であり、またトリプルネガティブに対する計画的解析は他に無い点である。これまでの報告は、後ろ向き研究であることや、選択バイアス、不完全な遺伝子検査、症例数、治療法、短いフォローアップ期間などが原因で不一致が起きていると想定される。

我々は過去に、若年患者グループの長期アウトカムに肥満および人種が独立して影響を与えることを報告しており、この研究はこれらの宿主因子を多変量解析に含める唯一の前向き研究である。

・POSHでは、同時両側乳房切除術は生存率を改善しなかった。予防的卵巣卵管切除は107人に施行され、予防的乳房切除は32人の患者で行われていたが、この研究の時点では臨床試験データが不十分だったと思われる。

（卵巣卵管切除は卵巣癌の発症率減少に有効であるが、腹膜癌のリスクは下がらない。BRCA1/2陽性者の乳癌発症リスク減少効果はバイアスにより過大評価されているという報告が複数存在する）

・トリプルネガティブ患者558人では、診断から最初の数年間で生存率に興味深い差が見られた。BRCA変異がある患者が早期（2年時点）に死亡する割合が低かったことである。
この傾向は、BRCA変異のある卵巣癌患者を対象とした試験でも示されている。

真実であれば、BRCA変異乳癌の化学療法に対する感受性が高いことや、変異があることで免疫が認識し易くなる等が理由として考えられる。

・複数の報告でBRCA変異によるDNA修復不全により、多くの化学療法剤、特にプラチナベースの薬物に対する感受性が増強することが示されている。
（コホート内では13人の患者のみが、プラチナベースのアジュバントを受けており、うちBRCA1変異を有する患者が1人、BRCA2変異を有する患者が1人だった。）

・トリプルネガティブでBRCA変異陽性でありリスク低減両側乳房切除術を受けなかった患者はわずかに生存率が改善していたが、これに対して微小転移の根絶に重要な時期に外科的介入が宿主免疫を損なっているという仮説が存在する。
この仮説に対しては、このサブグループを対象にした探索が必要であろう

・他の悪性腫瘍による死亡が少なかったのは若年だったのを反映していると思われるが、BRCA1陽性の死亡原因には、予防可能のあった卵巣癌が含まれていたのも事実。

・遺伝子検査がより一般的になると、乳癌患者はより早期にBRCA変異が分かるようになる。現在多くの癌センターでは、BRCA陽性患者に対して、即時または化学療法後の両側乳房切除術が、腫瘍の大きさにかかわらずほぼルーチンの勧告となっている。

・母集団から、フォロー中に新規乳癌または卵巣癌を発症した患者を除外すると、BRCA陽性患者の時間経過による死亡率上昇が打ち消された（恐らく、Figure3とappendices P19のフォレストプロットを比べてみて）ので、長期的には、特にBRCA1変異患者のリスク低減手術は有効なマネージメントとして選択肢に挙げられる。

しかし、妊孕性を考慮する必要があるし、非常に若い女性の卵巣摘出術は、長期のエストロゲン欠乏が健康に悪影響となることも予想される。

リスク低減両側乳房切除術は短期予後を改善せず、説明の際には短期および長期のリスクベネフィットを考える必要がある。今回の結果で我々は、MRIによるスクリーニング検査を受けつつ、（癌治療での心理的および物理的ダメージが回復するまで）1、2年間追加の乳房切除が延期されたとしても生存率が下がる可能性は低いと結論づける。

『Limitation』

・全ての参加者はTP53変異を調べ、陽性なら非乳房悪性腫瘍のリスクが高いため除外されたが、他の乳癌関連遺伝子変異は除外されなかった。これらは頻度が低く、浸透率も低いと予想されるので予後に特異的に影響するとは考えていない。

・この研究は診断の時点で40歳以下のpopulationであったこと（結果が>40歳にはあてはまらない可能性）。

・この研究のスタート（2000年）以降ではトリプルネガティブ乳癌の全身治療は進化している（英国ではタキサンが2006年からリンパ節陽性疾患に推奨され、HER2陽性に対してはトラスツズマブが2006年から使用可能）ので今回の結果で初期治療の有効性を証明するパワーはない。初期治療の有効性を調べるにはBRCA変異患者のみを対象とした臨床試験を考える必要があるかもしれない。
・リスク低減手術は5年間情報を収集したが、その後にリスク軽減乳房切除が施行された可能性は除外できない。

『結論』

・若年（18〜40歳）の浸潤性乳癌患者は高い乳癌特異的死亡率を有し、BRCA1かBRCA2の変異を有する割合が多い。
・しかし、既知の予後因子を調整するとBRCA1/2の変異のいずれかが、乳癌の全生存期間に有意に影響を及ぼすという証拠は見出されなかった。

・リスク軽減手術のタイミングに関する決定は、個々の患者・腫瘍の予後因子とpatient preferenceを考慮に入れるべきである。

〇河田の個人的感想

・サンプルサイズ決定の際に、BRCA変異を持つ患者の割合がBOADICEAアルゴリズムで推定されていた。欧米ではBRCA変異に関わらずリスクに関する有用なアルゴリズムがいくつか存在し、検診やフォロー、術式決定等に生かされている（患者も容易に情報が得られる）が、日本人ではまだデータが不十分で、患者が自分のリスクを知ることは容易ではない。

・「変異のある338人の患者のうち75人（22％）は、家族歴または病理学に基づく現行の遺伝子判定ガイドラインには合致しなかった」とあるが、実臨床では（特に日本では）より多くの患者が有益な情報提供を受けていないことが予想される。

・将来的にBRCA変異ありの方が予後が良くなる可能性は十分ある。（BRCA変異はトリプルネガティブ乳癌の治療ターゲットになる）。直近だとOlympiA試験の結果が待たれる。