

第14回京都乳癌コンセンサス会議  
リレーミニレクチャー「特殊型乳癌の病理」

## 第5回

### 遺伝性乳癌と病理組織

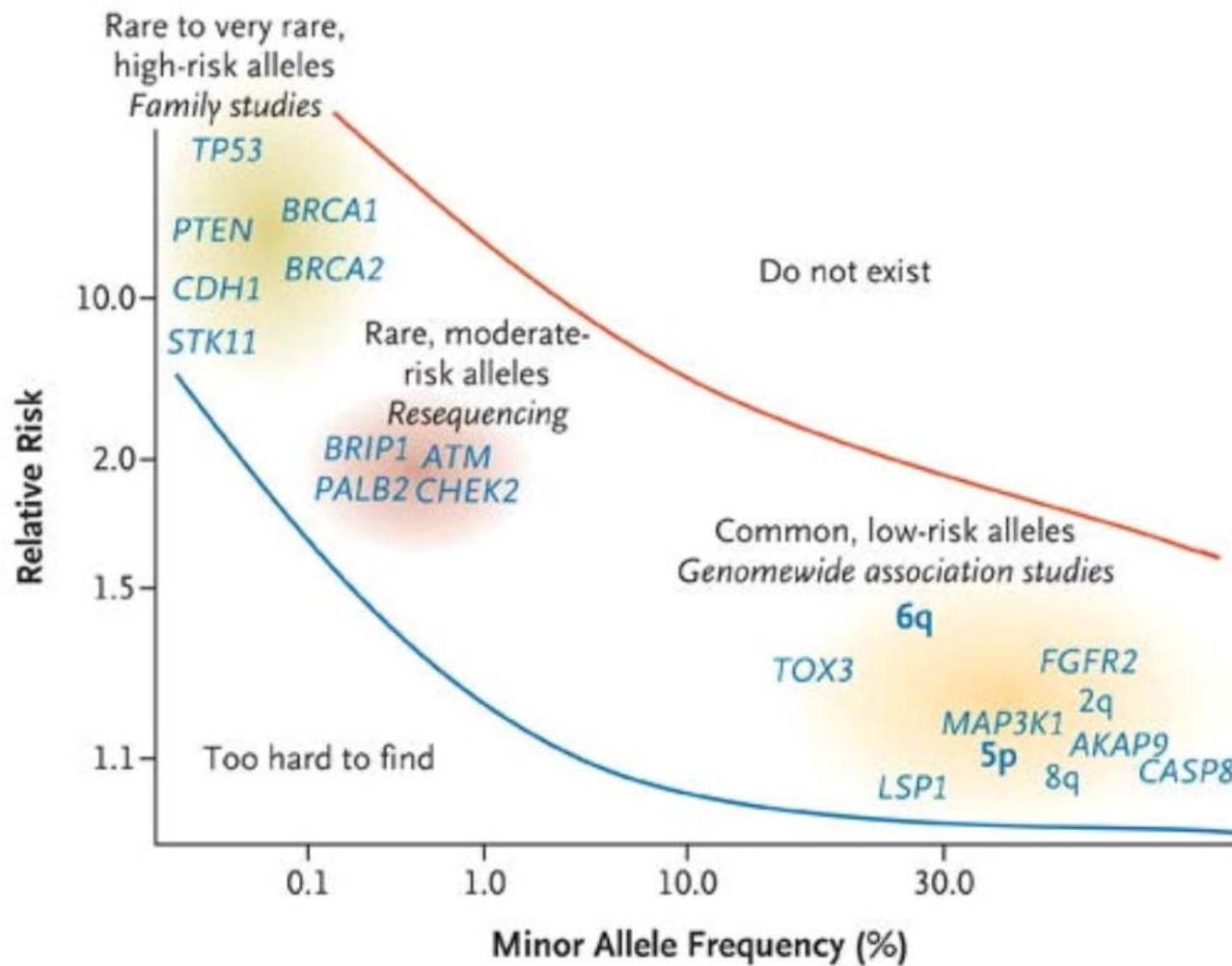
Pathology of Hereditary Breast Cancer

三上芳喜

京都大学医学部附属病院 病理診断科

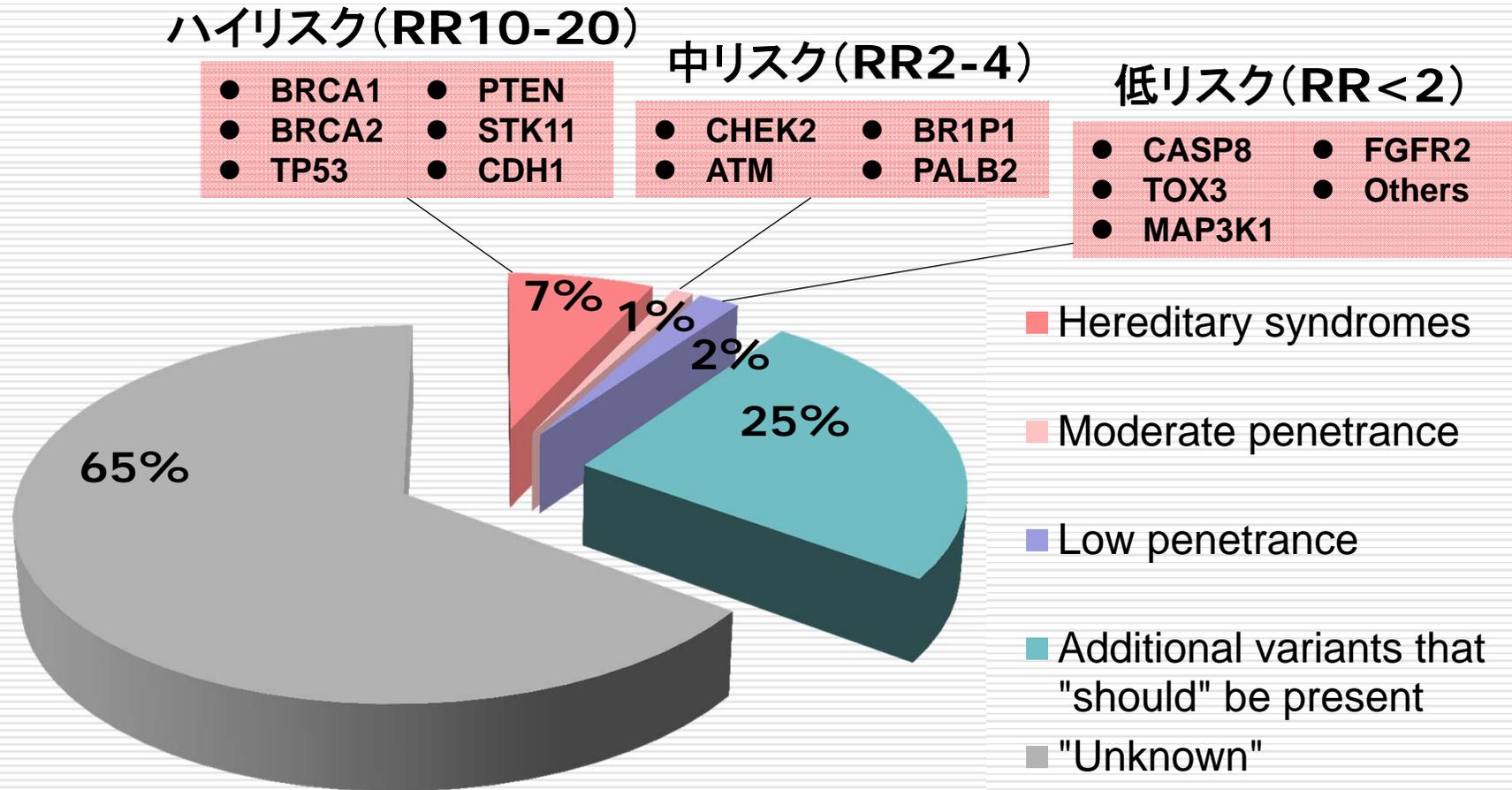
# 遺伝性乳癌

- 乳癌全体の5~10%
  - 一親等の閉経前乳癌罹患、多重癌のリスク
  - 浸透率の高い単一遺伝子の特異的変異によってリスクが増加
    - *BRCA*、*TP53*、*PTEN*など
- \* 浸透率(実際に乳癌が発生する頻度)  
⇒ 30~90%(変異の種類による)



Foulkes WD, NEJM 2008; 359: 2143-53

# Genetic contribution to breast cancer



# 遺伝性乳癌を伴う症候群

Syndrome	Gene
遺伝性乳癌・卵巣癌症候群	<i>BRCA1</i> (17q21)
遺伝性乳癌・卵巣癌症候群	<i>BRCA2</i> (13q12.3)
リ・フラウメニ亜型症候群	<i>CHEK2</i> (22q12.1)
Other FANC genes-associated syndrome	<i>PALB2/FANCN</i> (16p12) <i>BRIP1/FANCJ</i> (17q22)
家族性びまん性胃癌・小葉癌症候群	<i>CDH1</i> (16q22.1)
ルイ・バール症候群 (血管拡張性運動失調症)	<i>ATM</i> (11q22.3)
リ・フラウメニ症候群	<i>TP53</i> (17p13.1)
カウデン症候群	<i>PTEN</i> (10q23.31)
バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群	<i>PTEN</i> (10q23.31)
ポイツ・イエーガー症候群	<i>LKB1/STK11</i> (19q13.3)
リンチ症候群 II 型	<i>MSH1</i> (2p22-p21), <i>MSH3</i> (5q11-q12), <i>MSH6</i> (2p16), <i>MLH1</i> (3p21.3), <i>PMS1</i> (2q31-q33), <i>PMS2</i> (7p22)

## ハイリスク(RR 10-20)

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- *TP53*
- *LKB1/STK11*
- *PTEN*
- *CDH1*

# BRCA関連乳癌

- *BRCA1*および*BRCA2*遺伝子変異
  - 全乳癌の約3%
  - 遺伝性乳癌のリスク要因の約16%を占める
  - 70歳までのリスクは70~80%
  - 対側乳癌のリスクは4倍

# BRCA関連乳癌

- *BRCA1*および*BRCA2*遺伝子変異
  - 保有頻度
    - *BRCA1*: 1/300
    - *BRCA2*: 1/800
  - 4例以上の乳癌ないし卵巣癌が集積する家系の85%で*BRCA1*と*BRCA2*は異常
  - アシュケナージ系ユダヤ人の2.5%で*BRCA1/BRCA2*で高頻度に見られる3つの変異のうち一つが認められる

# BRCA関連乳癌

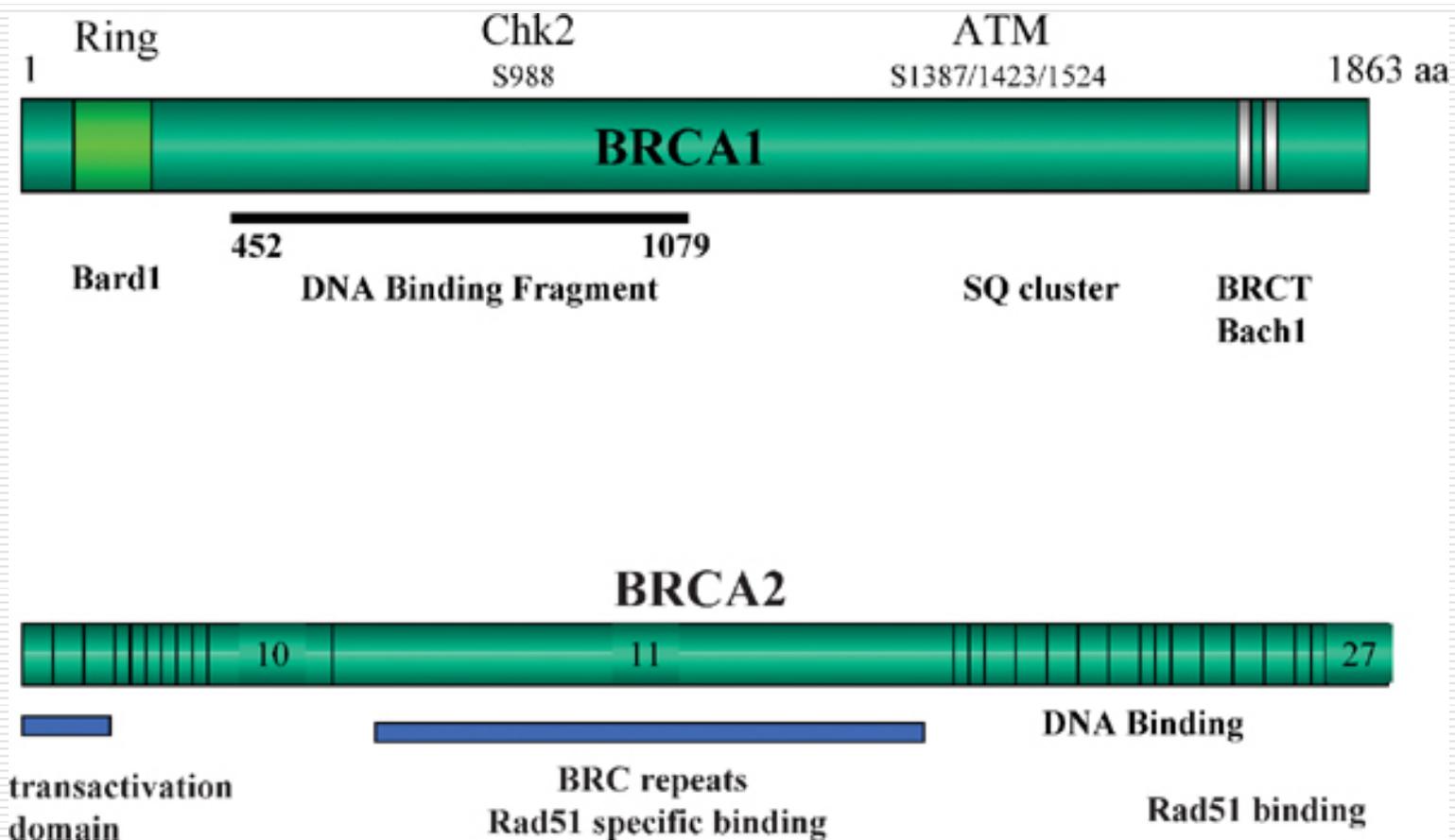
- *BRCA1* 遺伝子変異⇒卵巣癌のリスク
  - 漿液性腺癌 (>類内膜腺癌、明細胞腺癌)
  - 保因者の20~40%  
(*BRCA2* 遺伝子変異の場合は10~20%)
  - 予防的卵管・卵巣切除 (卵管のみ?)
- *BRCA1*、*BRCA2* 変異保持者は前立腺癌、膵癌のリスクも高い

# BRCA

- 相同組換えによるDNA二本鎖切断の正確な修復に必須

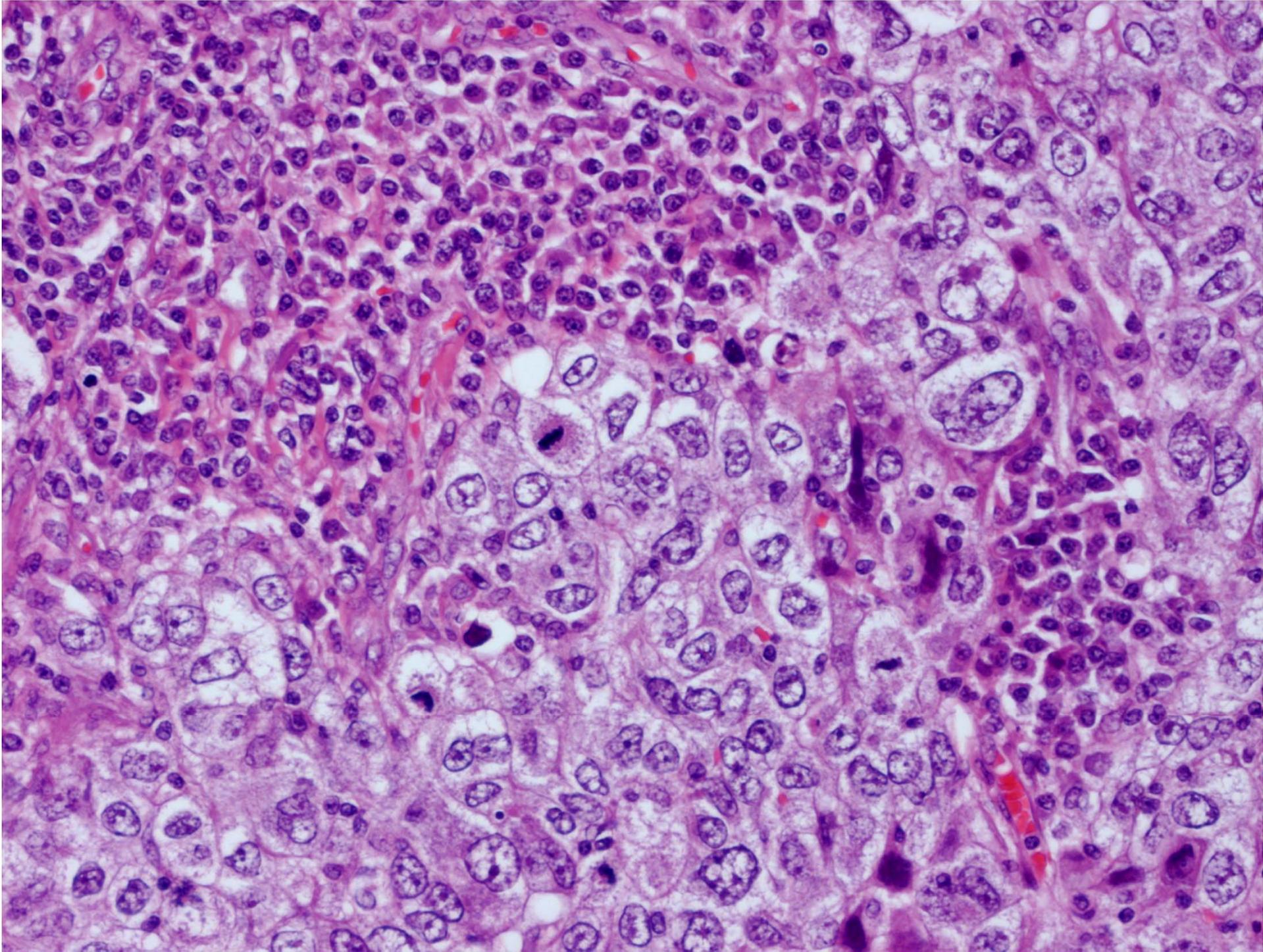
BRCA1	BRCA2
<ul style="list-style-type: none"><li>● 相同組換え (Homologous recombination; HR) によるDNA修復</li><li>● 細胞周期チェックポイント</li><li>● ユビキチン化</li><li>● クロマチンのリモデリング</li><li>● DNA脱連環</li><li>● 翻訳制御</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 相同組換えによるDNA修復</li><li>● 細胞質分裂</li><li>● 減数分裂</li></ul>

# BRCA 関連乳癌



# BRCA-1 関連乳癌

- NOS > Medullary (11%)
- Grade- II or III
- 充実性シート状増殖
- 周囲境界明瞭、圧排性発育
- リンパ球浸潤
- 高い分裂活性
- 明瞭な核小体
- 壊死



# BRCA-1 関連乳癌

- DCIS
  - 頻度が低い
  - High-grade

## BRCA-2 関連乳癌

- 孤発性乳癌と同様（有意差なし？）
  - 高いグレード、圧排性発育
  - ER陽性/HER2陰性
  - (tubular, tubulo-lobular, lobular, and pleomorphic lobular)
- 男性乳癌（5～7%のリスク）

# BRCA-1 関連乳癌の表現型

- ER/PR 陰性
- HER2 陰性
- TNT (ER/PR/HER2 陰性)
- Basal-like
  - EGFR, CK5/6, CK14, CK17, P-Cadherin, HIF-1a, Caveolin

Grade-IIIに限定しても有意に高頻度

Sporadic Grade-III  
BRCA1-related Grade-III

ER-陰性例の頻度  
} **OR=4.8**

# 孤発性 Basal-like 乳癌

⇒ BRCA1の機能障害

IHC  
遺伝子発現プロファイル

**BRCA1 関連乳癌**

# HER2遺伝子増幅の欠如

- HER2遺伝子座がBRCA-1遺伝子の近傍にあるため、ともに欠失
- 遺伝子不安定性
- 異なる細胞起源を反映

# BRCA関連乳癌の表現型は年齢に依存する

	BRCA1		BRCA2	
	<50 yr (%)	≥ 50 yr (%)	<50 yr (%)	≥ 50 yr (%)
ER +	17	75	79	47
PR +	10	31	65	20
p53 +	50	8	18	17
HER2 2+/3+	23	8	15	16

Susan A et al. Clin Cancer Res 2001; 1337-1945

Eerola H et al. <http://breast-cancer-research.com/content/7/4/R465>

# BRCA1 関連乳癌の同定

- 臨床像
- 家族歴
- 組織形態
- 免疫組織化学

# 遺伝性乳癌・卵巣がん症候群

## Hereditary Breast and Ovarian cancer

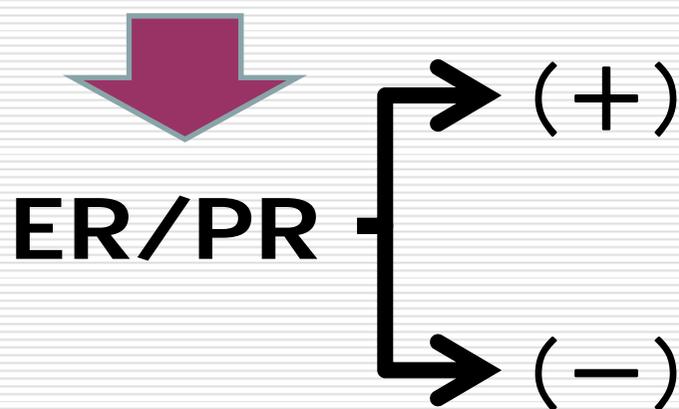
- 若年発症
- 同時性・異時性の同側・両側の乳癌
- 同時性・異時性で乳癌と卵巣癌の重複発症
- 男性乳癌



家族歴の有無に関わらずBRCAテスト

# BRCA1テストのためのトライアージ

Grade II or III



Farshid et al.  
2006, AJSP

- 殆ど合致 ⇒ 陽性 ⇒ 遺伝子解析
- 一部合致 ⇒ 可能性低
- 合致せず ⇒ 可能性なし

## 組織所見

- 境界明瞭
- シート状増殖
- リンパ球浸潤
- 核分裂増加
- 明瞭な核小体
- 壊死

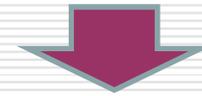
- 殆ど合致 ⇒ 陽性 ⇒ 遺伝子解析
- 一部合致 ⇒ 可能性あり ⇒ 遺伝子解析
- 合致せず → 可能性低

# BRCAテストのためのトライアージ

	Probably sporadic	Probably BRCA-1-related
Age	$\geq 54$	$< 54$
Ki-67	$\leq 25$	$> 25\%$
EGFR	NEGATIVE	POSITIVE



79% of sporadic cases  
No BRCA1-related cases



82% of BRCA1-related cases  
1.4% of sporadic cases

Van der Groep et al. 2006, J Clin Pathol

# BRCA1/2遺伝子検査

- Myriad Genetics, Inc が遺伝子配列特許を保有
- 株式会社ファルコバイオシステムズ(京都)が検査の独占実施権契約を締結(2000年)
- 実施には、施設内倫理委員会の承認、遺伝子カウンセリングおよびそのための院内体制の確立が前提
- 遺伝子検査費用: 38万円/1人

## ハイリスク(RR 10-20)

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- ***TP53***
- ***LKB1/STK11***
- ***PTEN***
- ***CDH1***

# Li Fraumeni syndrome

- *TP53*(17p13.1)
  - 腫瘍抑制遺伝子
  - 細胞周期停止、アポトーシス、senescence、DNA修復を誘導する標的遺伝子を制御
- 乳癌発生リスク(若年で高い浸透率)
- 稀に家族歴がない若年で発生
- 軟部肉腫、骨肉腫、脳腫瘍、白血病、副腎皮質癌(45歳未満で高頻度)

# Li Fraumeni syndrome

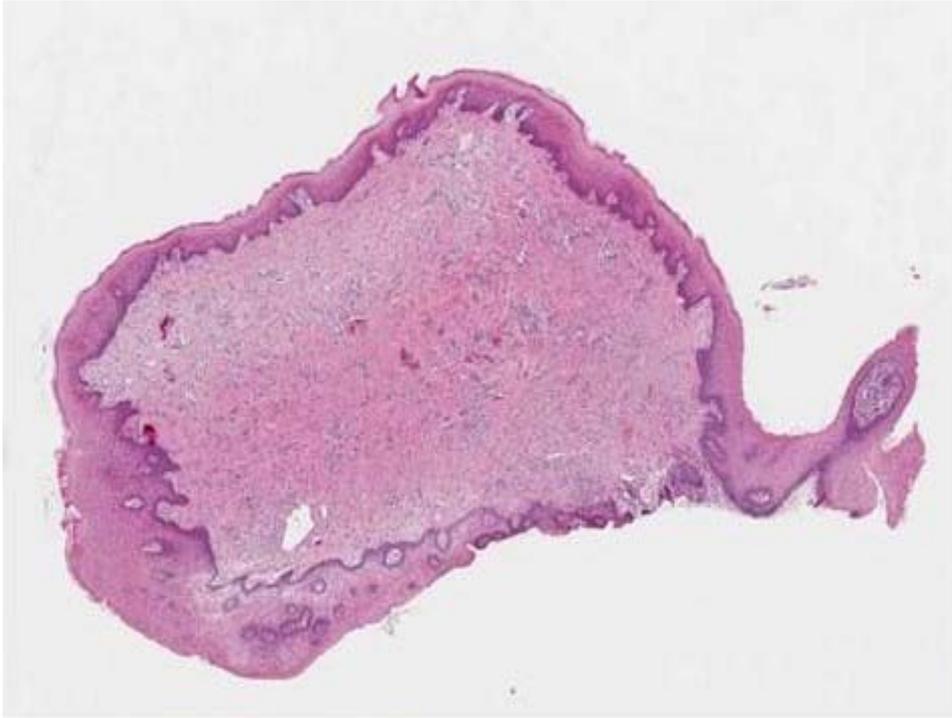
- *TP53* 生殖細胞系列変異
- しばしば HER2陽性/増幅

# Cowden syndrome

- *PTEN*(10q23.31)
  - 腫瘍抑制遺伝子
  - Lipid and protein phosphatase
  - PIK3-AKT 経路を制御
- 生殖細胞系列変異
- 乳癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、消化管過誤腫性ポリープ、粘膜皮膚病変（外毛根鞘腫瘍、線維腫）

# Cowden syndrome

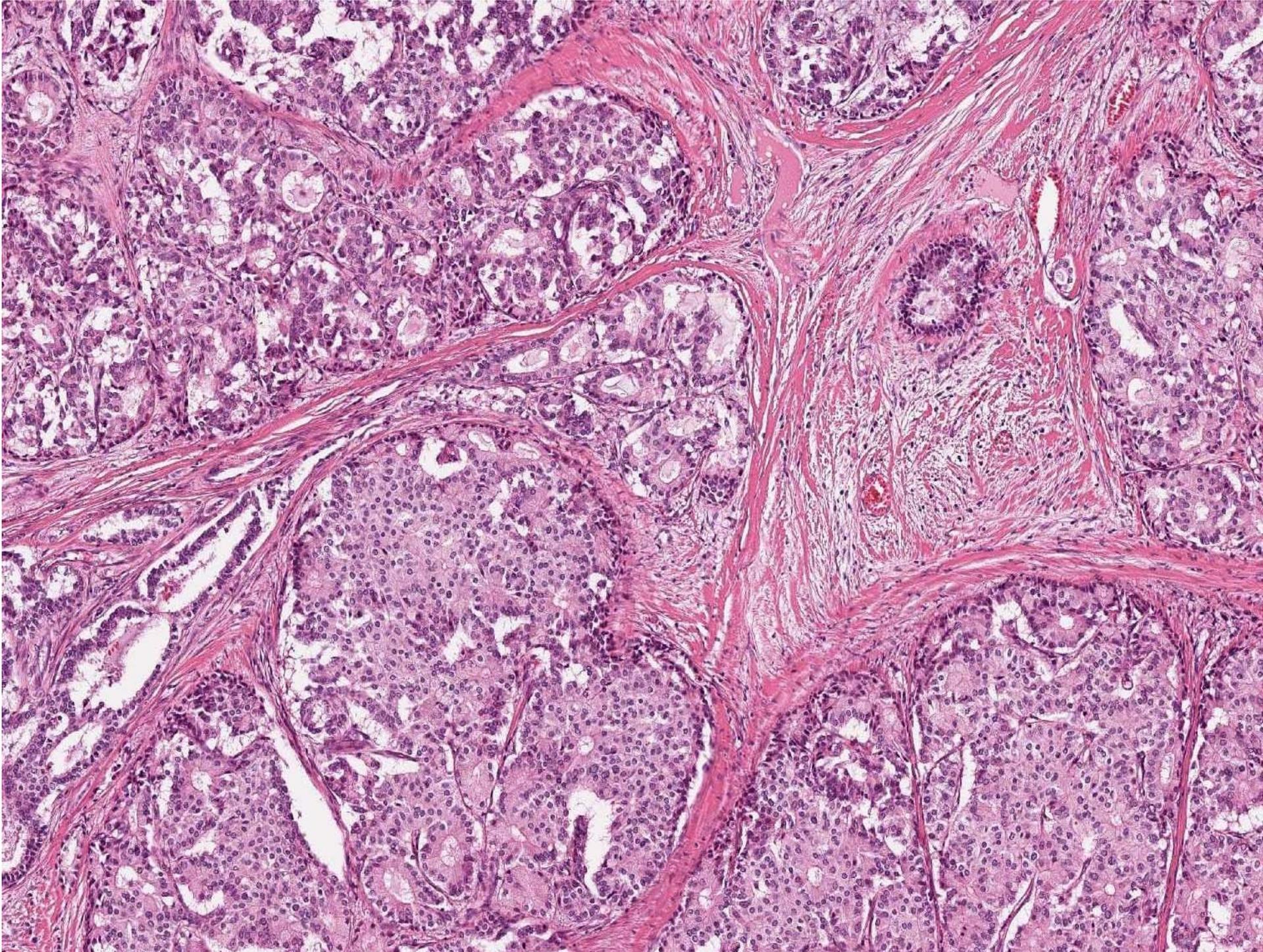
- 乳癌の累積リスク(70歳)>50%
- しばしば molecular apocrine
  - AR+; ER-; PR-; HER2-



口腔内  
線維腫

胃ポリープ

小腸ポ  
リープ



# Peutz-Jeghers syndrome

- *STK11/LKB1* (19p13.3)
  - 腫瘍抑制遺伝子
  - セリン/スレオニンキナーゼ
  - 細胞極性と mTOR シグナル伝達を制御

# Peutz-Jeghers syndrome

- 口唇色素斑
- 過誤腫性ポリポージス
- 乳癌、精巣腫瘍、膵癌、子宮頸部粘液性腺癌、卵巣粘液性腫瘍のリスク
- 乳癌発生のリスク(60歳)～35%

# Peutz-Jeghers syndrome

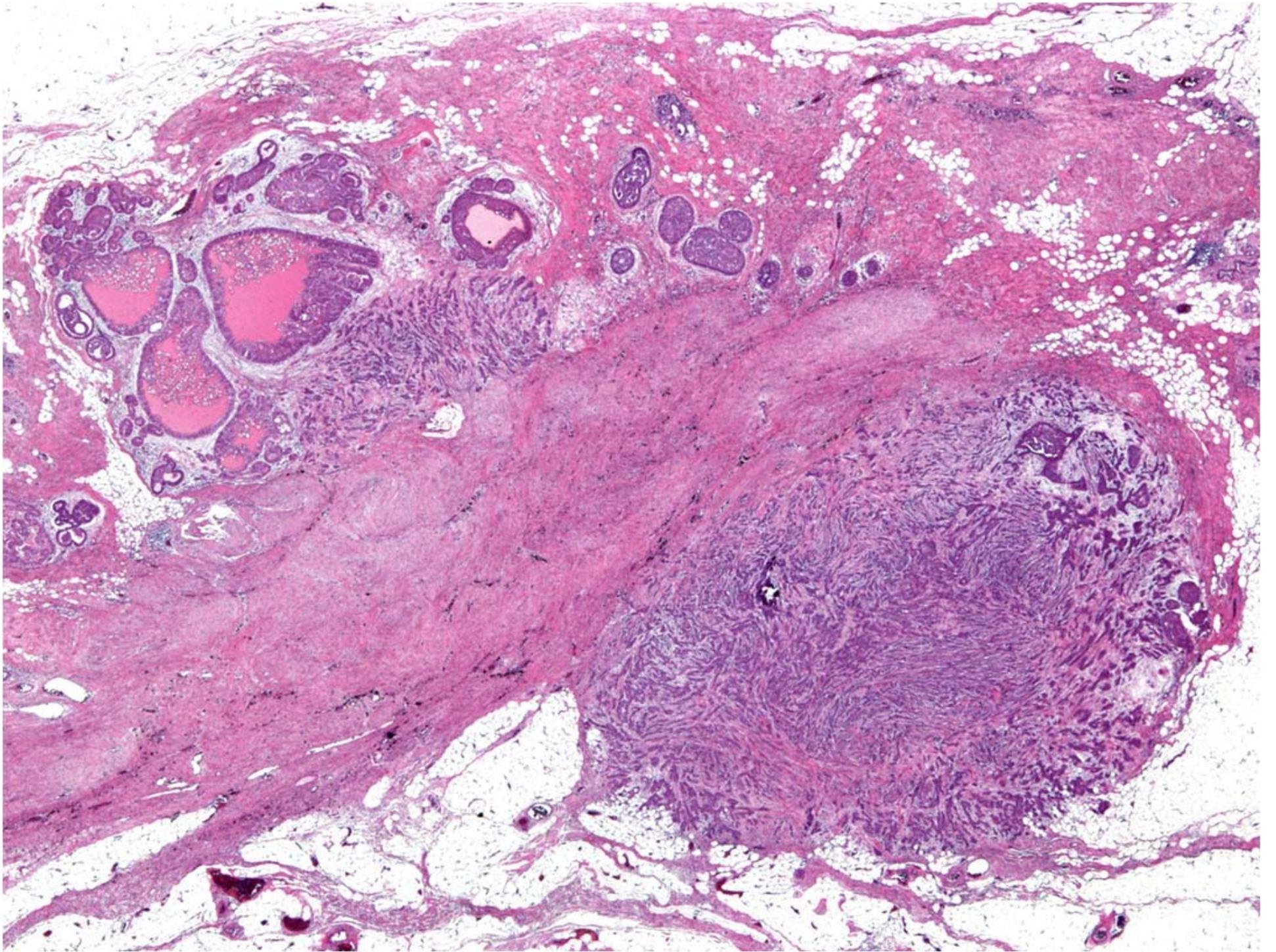
- 乳癌の形態的特徴は不明
- 乳頭状病変(？)

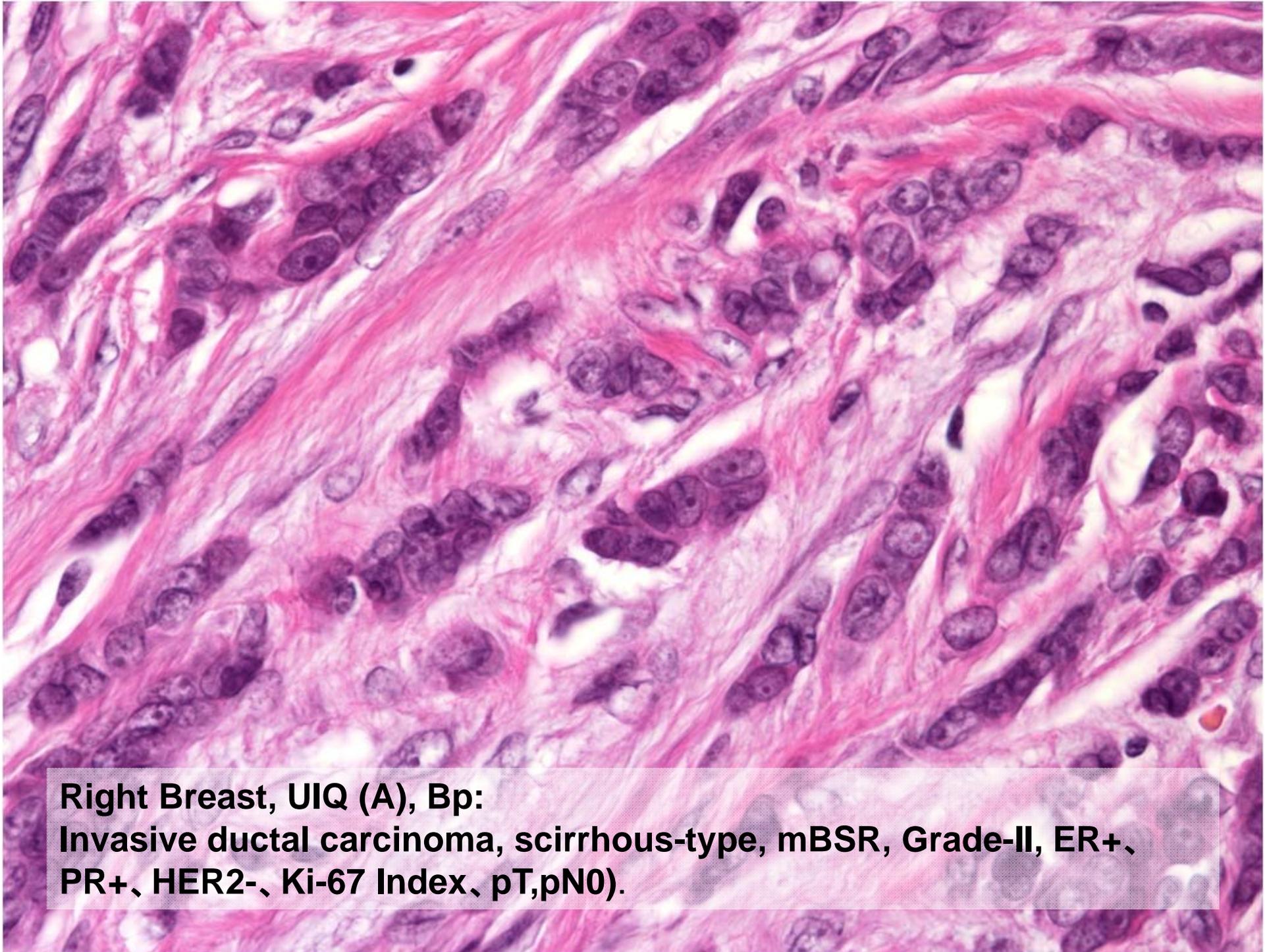
# Case

- 30代、女性
- Peutz-Jeghers 症候群でF/U
- 空腸ポリープ



空腸





**Right Breast, UIQ (A), Bp:  
Invasive ductal carcinoma, scirrhus-type, mBSR, Grade-II, ER+,  
PR+, HER2-, Ki-67 Index, pT,pN0).**

# Familial-linitis plastica type gastric cancer and lobular breast carcinoma syndrome

- *CDH1*(16q22.1)
  - Eカドヘリンをコード
- びまん型胃癌  
hereditaty diffuse gastric cancer (HDGC)
- びまん型胃癌の女性患者の40～50%で乳癌(小葉癌)のリスク

## 中リスク(RR 1.5-5/2-4)

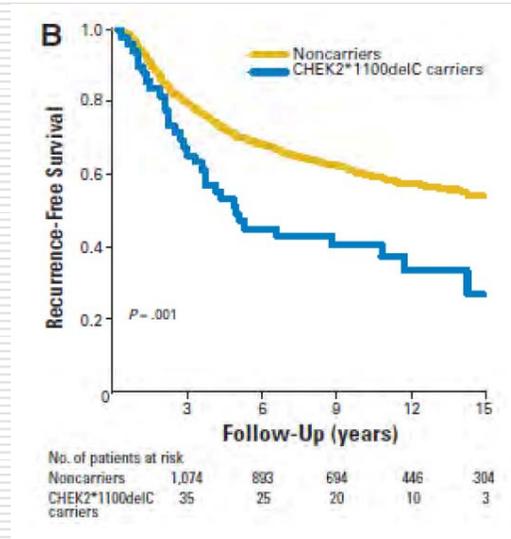
- *CHEK2*
- *ATM*
- *BRIP1/FANCD1*
- *PALB2/FANCD2*
- *Others*

# CHEK2 mutations (Li-Fraumeni 2 syndrome ?)

- *CHEK2* (22q12.1)
  - 細胞周期チェックポイントキナーゼ
  - DNA傷害に対する応答の key mediator
- 乳癌患者の 2% で *CHEK2* 1100delC 変異
- 家族歴 + 変異 ⇒ 25% で乳癌発生  
(Cybulski et al, J Clin Oncol 2011)
- 肉腫、脳腫瘍

# CHEK2 関連乳癌

- ER陽性、PR陽性 (luminal-type、92.3%)
- 表現型は生殖細胞系列変異の部位に依存
  - CHEK2 1100delC ⇒ luminal subtype



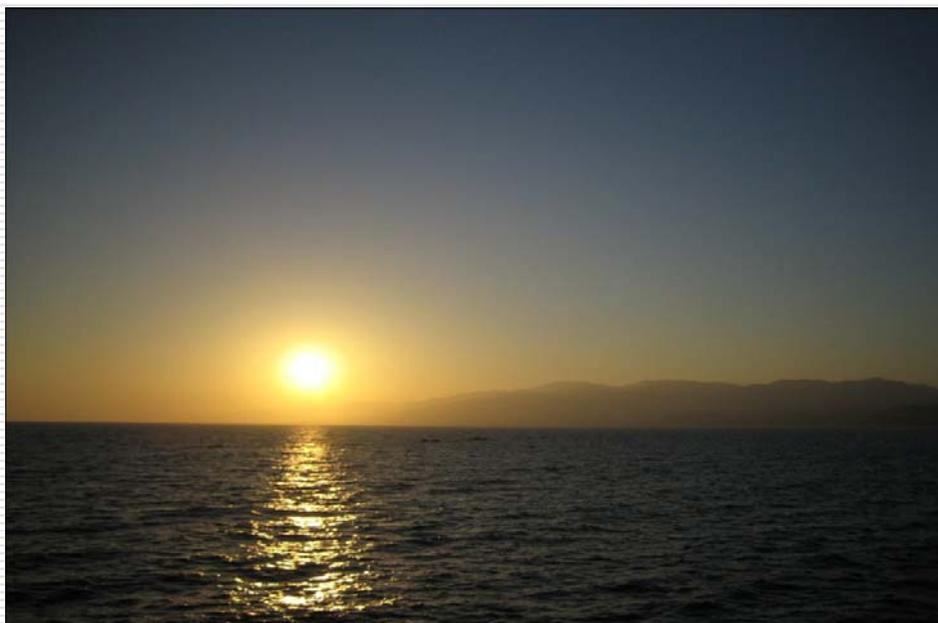
予後不良の可能性

# Louis-Bar 症候群

(Ataxia teleangiectasia 毛細血管拡張性運動失調症)

- ATM(12q22.3)
  - チェックポイントキナーゼ
  - DNA傷害(二重鎖断裂)の修復に関与
  - BRCA1とp53をリン酸化
  - Homozygous gene mutation
- 放射線過敏症、神経変性、眼皮膚毛細血管拡張、免疫不全

ご清聴ありがとうございました



三上芳喜(みかみよしき)  
京都大学医学部附属病院病理診断科  
mika@kuhp.kyoto-u.ac.jp