

STUDY PROTOCOL

Study Title: 乳がん感受性遺伝子に高い浸透率を持つ生殖細胞系列の病原性変異を有する女性における、乳頭温存乳房切除術の長期的な腫瘍学的安全性

Study Chairs: Stephanie M Wong MD MPH^{1,2,3}, William D Foulkes MBBS PhD^{2,3,4}

Affiliations:

¹ Department of Surgery, McGill University Medical School, Montreal, QC, Canada

² Jewish General Hospital Stroll Cancer Prevention Centre, Montreal, QC, Canada

³ Department of Oncology, McGill University Medical School, Montreal, QC, Canada

⁴ Department of Human Genetics, McGill University Medical School, Montreal, QC, Canada

Source of Funding:

Cancer Research Society 2024 Operating Grant

September 2024 – August 2026

Study Sponsor:

Lady Davis Institute for Medical Research

Jewish General Hospital

3755 Cote Ste Catherine, E713

Montreal, QC, H3T1E2, Canada

1. 背景と科学的根拠

1.1 BRCA1/2、PALB2、およびその他の遺伝性乳がんに関する高浸透率の生殖細胞系病変性変異

一般人口の女性の乳がん発症の生涯リスクは 13%（9 人に 1 人）である。浸透度の高い乳がん感受性遺伝子（以下、「キャリア」と呼ぶ）の遺伝子多型検査で陽性となった人では、生涯リスクは一般人口に比べて 4～5 倍高くなる。最も一般的でよく知られている乳がん感受性遺伝子は BRCA1 および BRCA2 であり、乳がん患者の無作為抽出群の約 2～6%、一般人口の 0.4～0.7% が BRCA1/2 の保因者である¹⁻⁵。BRCA1/2 の GPV は、乳がんを発症する生涯リスクが推定 69～72% であることから、浸透度が高いとされている。⁶⁻⁸ PALB2, CDH1, PTEN, and TP53,^{9,10} などのその他の高浸透率の遺伝性乳がん（GPV）は、乳がん全体のわずか 0.6% を占めるに過ぎず、乳がんを患っていない一般女性の 0.16% に認められる¹。

PALB2, “partner and localizer of BRCA2,” は、2007 年に乳がん感受性遺伝子として初めて発見され¹¹⁻¹³、2014 年には分離分析によってその特性がさらに解明された¹⁴。2020 年、524 の PALB2 家系を対象とした大規模コホート研究により、女性の生涯乳がんリスクの推定値が 53%（95%信頼区間 44～63%）に精緻化され、男性における乳がん、膵臓がんへの感受性も確認された¹⁵。BRCA1/2 に次いで、PALB2 は 3 番目に頻度の高い高浸透率の乳がん感受性遺伝子であり、全乳がんの 0.5% に認められる¹。PALB2 保因者で乳がんと診断された場合、特にエストロゲン受容体陰性（ER-）の患者においては、対側乳がんのリスクが高いため、現在では手術時に対側乳房切除術（RRM）の実施が検討されるようになっている¹⁶。無症状の PALB2 保因者である女性に対しては、家族歴、年齢、残存余命を考慮に入れた RRM に関する説明を行うことが適切であり、特に乳がんの家族歴が強い場合には、生涯リスクの推定値が最大 76% にまで上昇する可能性があるため、より慎重に検討する必要がある¹⁵。

CDH1 遺伝子の生殖細胞系病変性変異は、E-カドヘリンの機能障害を引き起こし、その結果、細胞間接着の障害および腫瘍形成につながる¹⁷。CDH1 腫瘍抑制遺伝子の機能喪失変異は、遺伝性びまん性胃がんおよび遺伝性小葉性乳がん症候群と関連している。これらの症候群は極めてまれであり、小葉性乳がん患者のうち、CDH1 に機能喪失変異（GPV）を有する患者はわずか 0.4% にすぎない¹⁸。しかし、CDH1 型 GPV は重大な影響を及ぼすものであり、生涯における胃がんの発症リスクが 33～42% であることから、18～40 歳の間にリスク低減を目的とした全胃切除術の実施が検討される¹⁹。女性保因者における小葉乳がんのリスクは 39～61% の範囲にあり^{20,21}、高リスク群に対しては乳がん検診が推奨され、特定の症例では RRM も検討される²²。

その他の 2 つの希少な遺伝性がん症候群として、腫瘍抑制遺伝子 TP53 におけるタンパク質切断型およびミスセンス型 GPV に起因するリー・フラウメニ症候群、および腫瘍抑制遺伝子 PTEN における GPV に起因するカウデン症候群が挙げられる。これらの遺伝子における病変性変異は、乳がんのリスクを 40～60% へと著しく上昇させ、一部の研究ではそのリスクが 80% にも達することが報告されている^{23,24}。カウデン症候群における両側性 RRM については、限られた症例シリーズで報告されている²⁵。しかし、米国国立がん研究所（NCI）の「リー・フラウメニ年次がん検診研究」による最近のデータによると、TP53 変異保有者のうち、がんを発症した患者の 65%、発症していない患者の 18.5% が、リスク低減を目的として対側または両側の卵巣・卵管切除術（RRM）を受けていたことが明らかになった²⁶。

1.2 BRCA1/2 保因者におけるリスク低減目的の乳房切除術の有効性を示すエビデンス

両側 RRM と経過観察の有効性を比較した初期のコホート研究では、手術を選択した BRCA1/2 保因者（無症状者）において、相対リスクが 90～95%低下したことが報告されている²⁷⁻²⁹。その後の前向き研究やメタ分析により、両側 RRM 施行後にリスクが劇的に低下し、生涯残存リスクが約 1～3%まで減少することが、確固たる証拠によって裏付けられている³⁰⁻³⁴。また、一般集団を対象とした実世界研究では、BRCA1/2 保因者で乳がんを発症していない者が、経過観察と比較して RRM を受けた場合、乳がんの新規発症率が低いことが報告されている。2019 年、オランダの遺伝性乳がん・卵巣がんコホート（HEBON）による最新解析では、両側 RRM を受けた 1,128 人の BRCA1/2 保因者における 10 年間の乳がん発症率は 0.7%であったのに対し、経過観察を選択した 1,729 人の保因者では 23.8%であったことが報告された³⁵。また、この分析は、BRCA1 保因者における両側卵巣・卵管切除術（RRM）に関連する生存利益の可能性を示唆した初期の研究の一つでもあり、重要な点として、BRCA2 保因者ではその効果が実証されなかった。これらのデータを総合すると、浸透度の高い GPV 保因者全員に対して「RRM の選択肢について話し合う」というガイドラインの推奨事項の根拠となっている（補足資料、表 1-2）。しかし、RRM の実施方法について十分に詳細な情報が提供されている例はごく稀である²⁷。

1.3 リスク低減乳房切除術に対する従来型および現代的なアプローチ

現在、RRM（乳房切除術）を受けることを選択した女性には、いくつかの選択肢がある。全乳房切除術または単純乳房切除術は、乳腺組織に加え、乳頭・乳輪複合体を含む広範囲の皮膚を切除する、伝統的な乳房切除術の手法である。全乳房切除術は、胸壁の大胸筋に密着した平坦な縫合を可能にすることを目的としており、再建を伴わない RRM を希望する BRCA1/2 保因者にとって、依然として手術の選択肢の一つとなっている。皮膚温存乳房切除術（SSM）は、乳頭・乳輪複合体とともに、肉眼で確認できるすべての乳腺組織を切除する手術法であり、2000 年代初頭、再建を伴う両側乳房切除術（RRM）を受ける BRCA1/2 保因者にとって、腫瘍学的に安全な選択肢として採用された^{36,37}。全乳房切除術とは異なり、SSM では、インプラントや自家皮弁を用いた再建を覆うために、はるかに多くの残存皮膚が残される。SSM 後には、多くの場合、以前の乳頭乳輪複合体の中心部に位置する小さな瘢痕が残る。

当初は賛否両論があったものの、乳頭・乳輪複合体だけでなく皮膚も温存する乳頭温存乳房切除術（NSM）の実施は、2000 年代後半に普及が進み、その後も着実に増加している³⁸⁻⁴⁰。NSM の初期の提唱者たちは、審美性の向上、患者の満足度、および心理的・性的な幸福感を、需要と普及を促進する重要な要因として挙げていたが⁴⁰⁻⁴³、一方で、乳頭を温存すると、乳頭周囲の末端乳管小葉単位が残存することで、外科的予防効果が損なわれるのではないかという懸念を指摘する者もいた。このことは、乳頭機能を維持するために乳輪下組織を最大 10mm 残すという旧来の手法である「皮下乳房切除術」を受けた患者において、その後の乳がん発症率がわずかに（ただし統計的に有意ではない）増加したことを示す初期のデータによって裏付けられたようである⁴⁴。その後、重要な *ex vivo* 解剖学的研究により、虚血性合併症を最小限に抑えつつ、乳頭真皮下の乳管組織をほぼすべて切除しても安全であることが実証されると^{45,46}、NSM は、手術リスクの低減と治療目的の両方において、より広く採用されるようになった^{40,47}。

1.4 リスク低減を目的とした乳房切除術を検討する際、BRCA1/2、PALB2、およびその他の高浸透率の保因者に関する現在の知識の不足

SSM と比較して、NSM 後の残存乳腺組織の割合が高いことが知られているが⁴⁸、これが長期的な乳がんリスクにおいて臨床的に有意な違いにつながるかどうかは、依然として確認されていない。BRCA1/2 患者 105 名を対象とした体積測定 MRI 解析では、乳頭乳輪複合体直下の深さ 5 mm 以内に存在する乳房腺組織の割合はわずか 1.3% であり、この部位を温存しても腫瘍学的リスクの増加はごくわずかであると考えられる⁴⁹。スイスの SKINI 試験において、研究者らは、乳房切除術を受けた 160 人の女性（うち 32% はリスク低減を目的とした手術）について、残存乳房組織の有無を前向きに評価した。この試験では、残存乳腺組織が、非部分切除群（NSM）の 69% に認められたのに対し、部分切除群（SSM）では 40% に認められた（ $p < 0.001$ ）が、残存乳腺組織の追加体積については定量化されなかった⁵⁰。これまでのところ、NSM の腫瘍学的安全性に関する心強い短期データが報告されている。複数の単一施設における BRCA1/2 コホート研究では、NSM 施行後に乳頭・乳輪複合体に関与する二次がんの発生率は低いか、あるいは無視できる程度であることが示されている^{40,51}。米国の 9 施設において、BRCA1/2 保因者 346 人を対象に実施された、548 例の非対側乳房切除術（NSM）に関する大規模な多施設共同コホート研究では、34 ヶ月間の追跡調査において、NSM 術側で新たな乳がんが診断されることはなかった⁵²。これらのデータは、リスク低減のための NSM を裏付ける現時点で最も信頼性の高いエビデンスではあるが、追跡期間の中央値がわずか 3 年と短いため、追跡期間を延長してさらなる検証を行う必要がある。さらに、本研究は BRCA1/2 保因者に限定されており、その他の高浸透率の遺伝性乳がん変異（GPV）を持つ女性は対象に含まれていなかった。

2. 意義

NSM は BRCA1/2 保因者において乳がんに対する高い予防効果をもたらすものの、現在の全米総合がんネットワーク（NCCN）のガイドラインでは、NSM を安全かつ効果的なリスク低減戦略として確立するには「さらなるデータと長期的な追跡調査が必要である」と報告されている²¹。欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の臨床実践ガイドラインも同様に、さまざまな乳房切除術の手技が存在することを認めており、「限られたデータではあるが、非切除乳房温存術（NSM）は全乳房切除術や皮膚温存乳房切除術と同等のリスク低減効果をもたらし、審美的な結果においても優れている可能性があることが示唆されているものの、追跡調査は限定的である」と強調している⁵³。過去 10 年間で、BRCA1/2 保因者のリスク低減策として NSM の導入がますます進んでいることから^{51,52,54} 10 年間にわたる長期追跡調査を行うには今が絶好の機会である。

BRCA1/2 以外にも、リー・フラウメニ症候群、カウデン症候群、あるいは遺伝性小葉性乳がん症候群の女性に対する RRM（乳頭温存術の有無にかかわらず）の有効性について、確固たるデータは存在しない。PALB2 保因者における RRM に関するデータは徐々に蓄積されつつあるものの、依然としてごく少数の研究にとどまっている⁵⁵⁻⁵⁷。PALB2、TP53、PTEN、および CDH1 に GPV を有する女性については、現在の NCCN ガイドラインでは「RRM の選択肢について話し合うこと」を推奨している²¹。ESMO の臨床実践ガイドラインでは、TP53、PALB2、PTEN、および CDH1 については、両側 RRM について「個別のリスク評価を慎重に検討した上で、症例ごとに検討してもよい」と述べられている⁵³。しかし、マルチ遺伝子パネル検査の利用が広まるにつれ⁵⁸、BRCA1/2 以外の高浸透率 GPV 保因者におけるリスク低減手術の指針となる確固たるエビデンスを確立することは、依然として未解決の課題の一つである。本提案は、乳がん感受性遺伝子における高浸透率 GPV を有し、RRM を受けている女性の大規模コホートにおける知識のギャップの両方に対処することを目的としている。

3. 研究の目的

3.1 主目的: BRCA1/2、PALB2、CDH1、PTEN、または TP53 の遺伝子変異が確認された、未発症の女性を対象に、NSM と SSM および全乳房切除術との長期的な腫瘍学的安全性を評価すること。主要評価項目は、RRM 施行後 5 年および 10 年時点における乳がんの累積発生率とし、乳房切除術の種類ごとに層別化する。

3.2 3.2 副次的な目的:

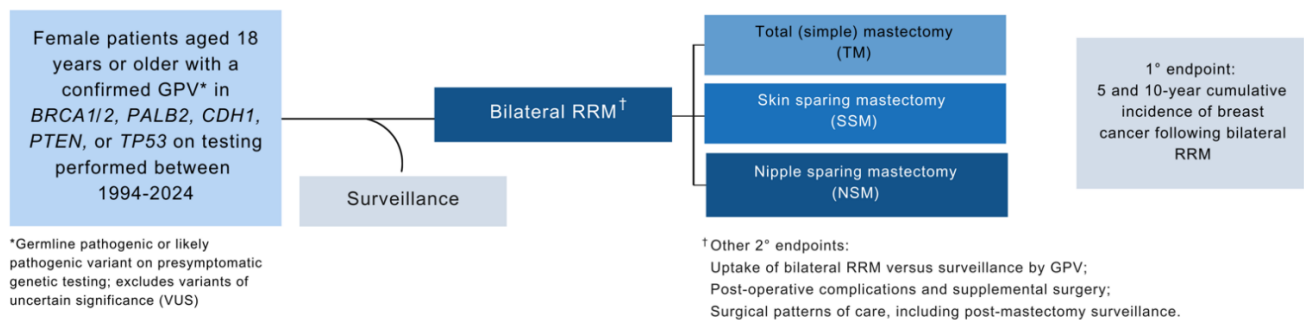
- BRCA1/2、PALB2、CDH1、PTEN、または TP53 の浸透度の高い遺伝性乳がんリスク因子 (GPV) を有する、がん未発症の女性を対象とした国際コホートにおいて、RRM と積極的サーベイランスの採用状況の評価すること
- RRM を受けた患者において、NSM、SSM、および全乳房切除術後の術後合併症率および追加手術率を比較すること
- RRM を受けた患者における、NSM の実施状況の経時的傾向、腋窩リンパ節ステージング、および再建術の選択肢を含む、外科的治療パターンを検討すること
- RRM 後の病理学的転帰 (高リスク病変や潜在性上皮内がんおよび/または浸潤性悪性腫瘍の有無を含む) を評価すること
- 乳房切除術前の画像診断および術後の経過観察における実践状況の評価すること
- BRCA1/2、PALB2、CDH1、PTEN、または TP53 の浸透度の高い遺伝性乳がんリスクを有し、積極的経過観察を選択した非罹患女性における内分泌学的予防法の活用について検討すること
- BRCA1/2、PALB2、CDH1、PTEN、および TP53 の浸透度の高い遺伝性乳がんリスクを有する非罹患女性において、その他のリスク低減戦略 (ホルモン補充療法の有無を問わず、リスク低減を目的とした卵管卵巣摘出術を含む) が転帰に及ぼす影響を明らかにすること

4. 研究計画

4.1 Study design and cohort

研究結果の一般化可能性を最適化するため、国際的な多施設共同の病院ベースの後ろ向きコホート研究を実施し、さまざまな RRM アプローチ (NSM、SSM、または全乳房切除術) の長期的な腫瘍学的安全性を明らかにするとともに、浸透度の高い乳がん感受性遺伝子を持つ GPV を有する女性における RRM の導入状況进行评估する (Fig. 1)。本研究のプロトコルは [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) で公開される予定である。

Figure 1. Retrospective cohort study schema



Inclusion criteria: 1994 年 1 月から 2024 年 6 月の間に実施された無症状期の遺伝子検査において、BRCA1、BRCA2、PALB2、TP53、CDH1、または PTEN の GPV が確認された、18 歳以上の女性患者全員。がんによる検査バイアスを回避するため⁵⁹、遺伝子検査実施時点で乳がんまたは卵巣がんの既往歴がない無症状の女性も対象とする。

Exclusion criteria: 乳がんの既往歴がある患者、卵巣がんの既往歴がある患者、遺伝子検査の前に両側乳房切除術を受けた既往歴がある患者、BRCA1、BRCA2、PALB2、TP53、CDH1、または PTEN において、他の GPV

が存在しない状態で意義不明の変異 (VUS) を有する患者。乳がんの生涯リスクが低いことを踏まえ、出生時に男性 (XY) と判定された女性の GPV 保因者も除外対象となる。

4.2 Data collection and study procedures

調査担当者への連絡: 共同主任研究者は、GPV 保因者で無症状の被験者を最低 30 名組み入れることが可能であれば、さまざまな国際機関の共同研究者を本研究に参加させる予定である。マギル大学 (カナダ・モントリオール) と提携する「モントリオール中西部ユダヤ総合病院統合保健・社会サービス大学ネットワーク」が、中央倫理委員会としての役割を担う。参加施設での合意および研究倫理委員会の承認を得た後、研究者は個別に患者データを収集・**個人が特定できないよう加工**し、割り当てられた期間内 (下記のタイムライン参照) に主任研究者へデータ転送を行う予定である。必要に応じて、データの照会依頼に対応するため、各機関ごとに主な連絡担当者を指定するよう要請する。

データ収集: 参加施設の研究倫理委員会の承認を得た後、データを抽出し、安全なウェブベースのデータ収集フォームに入力する (付録「データディクショナリ」を参照)。各患者について収集する変数は以下の通りである: 1. 参加施設; 2. 人口統計学的情報 (生年月日、患者 ID、人種・民族、がんの既往歴); 3. 遺伝学的情報 (遺伝子検査日、BCSG、生殖細胞系列病変性変異); 4. リスク低減乳房切除術 (実施された場合、手術日、乳房切除術の種類、術前画像検査、乳輪下切除縁の評価、切開の種類、センチネルリンパ節生検、RRM の病理所見、合併症); 5. 再建 (実施された場合、術式、組織拡張器の使用、再建の種類 [インプラントを用いた再建か自家組織を用いた再建か]、インプラントの挿入部位、自家組織フラップの詳細); 6. 経過観察 (RRM 前の年 1 回の乳房経過観察、RRM 前の内分泌学的予防療法、術後 MRI、乳房切除術後の経過観察、追加手術); 7. その他のリスク低減手術 (リスク低減を目的とした卵管卵巣摘出術、卵管切除術、子宮摘出術、胃切除術、その他、ホルモン補充療法の使用); 8. 乳がん (診断された場合、乳がん診断日、乳がんの発見方法、臨床的腫瘍サイズ、臨床的リンパ節転移状況、生物学的サブタイプ、組織型、組織学的悪性度、外科的治療、化学療法、放射線療法、内分泌療法、治療の詳細); 9. 経過観察 (最終経過観察日、生存状況、死亡日、がん関連死、乳がん以外の悪性腫瘍、乳がん以外の悪性腫瘍の診断日、死因)。

データ転送: データ移転契約の締結後、データは、ユダヤ総合病院レディ・デイヴィス医学研究所 (ケベック州モントリオール) のサーバー上に設置された、ウェブベースの安全なデータ収集プラットフォームにアップロードされる。標準化されたデータ抽出シート (.xlsx 形式) へのデータ抽出を希望される場合、参加機関の研究者がデータを機密保持の下で主申請者および臨床研究コーディネーターに転送し、そこでデータの完全性が確認され、クリーニングされた後、安全なデータ収集プラットフォームに転送される。

4.3 データ分析

アウトカム指標: 本研究の主要評価項目は、RRM 後の乳がん発生率であり、これは、乳頭・乳輪、皮膚、胸壁 / 再建乳房の皮下組織、または腋窩リンパ節に認められる、組織学的に確認された上皮内がんまたは浸潤性乳がんの診断と定義される。RRM 時に (すなわち、乳房切除術の病理検査で) 臨床的に潜在性の浸潤性乳がんとして診断された患者は、主要評価項目の解析から除外される。

統計解析: 主要評価項目については、RRM を受けた非罹患患者を対象としたサブグループ解析を行い、カプラン・マイヤー法を用いて、乳房切除術の種類 (NSM、SSM、全乳房切除術) ごとの 5 年および 10 年の乳がん累積発生率を推定する。乳房切除術群間の差異を比較するために、ログランク検定を用いる。乳房切除術の種類がその後の乳がん発生率に与える影響を明らかにするため、コックス比例ハザード回帰モデルを構築し、ハザード比 (HR) および関連する 95% 信頼区間を算出する。比例ハザードの仮定については、カプラン・マイヤー曲線の目視による確認により評価を行う。

副次的な目的については、カイ二乗検定およびコ克蘭・マンテル・ヘンツェル傾向検定を用いて、異なる GPV グループ間における RRM の導入状況に関する要因および経時的傾向を評価する。人口統計学的および臨床的特徴が RRM の導入に与える影響を評価するため、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を実施する。モデルには、単変量解析で有意となったすべての共変量に加え、以下の関連共変量 (遺伝子検査時の年

年齢、遺伝子検査実施年、GPV、地理的地域)を含める。すべての解析は、SAS バージョン 9.4 (Cary, NC) を用いて実施する。

4.4 修正後のスケジュール

過去の BRCA1/2 コホート研究⁶⁰に貢献した共同研究者らとの初期の協議に基づき⁶⁰、24 か月の期間にわたり、4,630 名の無症状保因者 (RRM の実施を選択した 1,930 名の保因者を含む) が本コホートに登録されると推定される。当初のスケジュールでは、研究倫理委員会の承認 (4~12 ヶ月)、参加機関における患者データ収集の完了 (13 ヶ月) およびその後のデータ転送 (6 ヶ月)、データ解析 (4 ヶ月)、知見の普及 (4 ヶ月) に要すると想定されていたが、本研究の主要評価項目の解析は2年以内に完了可能であると見込まれている (以下参照)。

Initial Timeline: Tasks	2024				2025												2026							
	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	06	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08
REB approvals																								
Data collection																								
Data transfer																								
Statistical analysis																								
Knowledge translation																								

なお、改訂されたスケジュールでは、研究期間がさらに 10 か月延長される。具体的には、研究倫理委員会の承認期間をさらに 14 か月、データ収集期間をさらに 10 か月、データ転送期間をさらに 10 か月それぞれ延長し、各機関がこれらの作業を完了できるよう配慮している。本研究では、2026 年 12 月にデータロックを行い、その後、2026 年末から 2027 年初頭にかけて主要評価項目の解析を行う予定である。

Revised Timeline: Tasks	2025												2026												2027			
	01	02	03	04	05	06	06	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04
REB approvals																												
Data collection																												
Data transfer																												
Statistical analysis																												
Knowledge translation																												

5. 倫理および同意手続き

5.1 Research Ethics Board (REB) or Institutional Review Board (IRB) approvals: 本試験は、本拠地の承認を得た後、各参加機関の担当研究者により、各国の規制および法律に従って、各参加機関の倫理委員会に倫理審査の申請が行われる予定である。

5.2 Informed consent: 可能であれば、各施設の研究者は、以下の理由に基づき、インフォームド・コンセントの取得を免除する申請を行うものとする。(i) 本研究は、データのみに基づく後ろ向き研究であること。(ii) 研究の実施期間中、患者への連絡は一切行われず、介入も予定されていないこと。(iii) 本研究が被験者に及ぼすリスクは最小限に留まること。(iv) データは個人が特定できないよう加工され、研究チームのみがアクセス可能な安全なサーバー上に電子的に保存される。国の規制や法律で義務付けられている場合、または参加機関の倫理審査委員会 (REB/IRB) が必要と判断した場合は、データ収集を開始する前に、各潜在的な被験者からインフォームド・コンセントを取得し、その記録を残すことは、現地研究者、または研究者が指名した者の責任となる。

6. 機密保持

6.1 データの取り扱い、収集、および保護に関する方針: 収集されたデータは個人が特定できないよう加工され、カナダ・モントリオールのユダヤ総合病院 (Jewish General Hospital) にあるレディ・デイヴィス研究所情

報管理サービス（IMS）が管理する、本研究専用のウェブベースのデータ収集プラットフォームを通じて、参加機関から研究スポンサーへ転送される。このプラットフォームには、協力機関の承認済みユーザーのみが、ユーザー名とパスワード、およびデータ入力のための二要素認証を経てアクセスできる。データの抽出は主任研究者に限定され、主任研究者は全施設からの**個人が特定できないよう加工**されたデータにアクセスされる。研究協力者は、自施設固有のデータにのみアクセスできる。すべての主要評価項目および副次評価項目のその後の分析のために、データ収集プラットフォームから分析用データファイル（.csv 形式）をダウンロードし、SAS バージョン 9.4（ノースカロライナ州ケアリー）を用いた統計分析のために SAS ファイルに変換される。

なお、本研究に使用する試料・情報等は、共同研究機関であるユダヤ総合病院（Jewish General Hospital）にあるレディ・デイヴィス研究所情報管理サービス（IMS）【カナダ】に提供する。カナダにおいては個人情報の保護に関する制度として、以下の法令が存在している。

個人情報保護及び電子文書法（Personal Information Protection and Electronic Documents Act）

URL : <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/P-8.6/index.html>

プライバシー法（Privacy Act）

URL : <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/P-21/>

6.2 データの機密性: 研究チームは、本プロトコルに明記されている本研究に関連するデータのみを収集する。研究プロジェクトの過程で収集されたすべての情報は、法令で定められた範囲内で機密として扱われる。

6.3 バックアップ戦略: 研究データおよびプロジェクト文書の（プロジェクト終了後の）保存期間は、15 年間とされている。

7. RESEARCH TEAM & COLLABORATORS

当研究チームは、新進気鋭の研究者からベテランの研究者までで構成されており、20 の機関から集まった、乳がん腫瘍学、外科、がん遺伝学およびがん予防の各分野における国際的な専門家グループである。

7.1 Participating Institutions (23)

Institution	Institution Name	Country	Site Investigator
ASA	Asan Medical Centre	Korea	Jisun Kim, MD jisunkim@amc.seoul.kr
BCC	BC Cancer Agency	Canada	Intan Schrader MBBS PhD ischrader@bccancer.bc.ca
BRS	University of Bristol	UK	Shelley Potter, MBChB PhD Shelley.Potter@bristol.ac.uk
DFC	Dana-Farber Cancer Institute	USA	Tari King, MD / Beth Mittendorf, MD PhD Elizabeth_Mittendorf@dfci.harvard.edu
CAL	University of Calgary	Canada	Allison Laws, MD Alison.Laws@albertahealthservices.ca
CAM	Cambridge University	UK	Marc Tischkowitz, MD PhD mdt33@cam.ac.uk
CFL	Champalimaud Foundation, University of Lisbon	Portugal	Maria Joao Cardoso, MD maria.joao.cardoso@fundacaochampalimaud.pt
GZA	GZA Ziekenhuizen, Antwerp	Belgium	Zainab Amajoud, MD zainab.amajoud@gza.be
JFC	Cancer Institute Hospital of JFCR, Tokyo	Japan	Takehiko Sakai, MD takehiko.sakai@jfcr.or.jp
LAV	University of Laval, CHU de Quebec	Canada	Gabrielle Bergeron-Giguere, MD gabrielle.bergeron-giguere.med@ssss.gouv.qc.ca
MCM	McMaster University	Canada	Elena Parvez, MD parveze@mcmaster.ca
MCG	McGill University, JGH Segal Cancer Centre	Canada	Stephanie Wong MD sm.wong@mcgill.ca

MEL	University of Melbourne, Peter Mac Cancer Center	Australia	Anita Skandarajah, MD Anita.Skandarajah@petermac.org
MSK	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	USA	Giacomo Montagna, MD MPH MontagnG@mskcc.org
MUS	Medical University of South Carolina	USA	Kevin Hughes, MD hughkevi@musc.edu
PEN	University of Pennsylvania, Bassett BRCA	USA	Susan Domchek, MD Susan.Domchek@pennmedicine.upenn.edu
QUB	Queens University Belfast	UK	Stuart McIntosh, MBChB PhD s.mcintosh@qub.ac.uk
RMS	Royal Marsden Hospital	UK	Marios Konstantinos Tasoulis, MD, PhD Marios.Tasoulis@rmh.nhs.uk
ROC	University of Rochester, Wilmot Cancer Institute	USA	Anna Weiss, MD Anna_Weiss@URMC.Rochester.edu
UHS	University Hospital Southampton	UK	Ramsey Cutress, MD R.I.Cutress@soton.ac.uk
WES	Western University, St Joseph's Hospital	Canada	Sarah Knowles, MD MSc Sarah.Knowles@sjhc.london.on.ca
WCH	University of Toronto, Women's College Hospital	Canada	David Lim, MD MPH David.lim@WChospital.com
YAL	Yale University, Smilow Cancer Center	USA	Mehra Golshan, MD MBA mehra.golshan@yale.edu

7.2 Funding: 本プロジェクトは、ユダヤ総合病院ストロールがん予防センターおよびレディ・デイヴィス医学研究所の支援を受け、がん研究協会（Cancer Research Society）の 2024 年度運営助成金によって資金提供される。残念ながら、参加する共同研究者への金銭的な報酬は用意されていない。資金提供者は研究デザイン・実施・解析・報告に関与しない。研究責任者・分担者の利益相反は研究責任者施設の規程に従って管理・審査される。研究者の利益相反は各機関で管理する。

7.3 Publication policy: 主要評価項目および副次評価項目の結果をまとめた個別の論文は、国際学会で発表されるほか、査読付き科学雑誌に投稿される予定である。筆頭著者、共著者、およびシニア著者の決定は、各論文の構想、設計、データ収集、および分析への貢献度に基づき行われ、その後の著者の順位は、各機関からの対象患者数が多い順に決定される。対象患者数が最も多い機関には、当該学術誌で認められている上限の範囲内で最大 2 名の著者が割り当てられ、残りのすべての協力機関には最低 1 名の著者が割り当てられる。本研究から生じるあらゆる出版物は、研究責任者から各施設の協力者に回覧される。すべての協力者／著者は、発表および／または出版のための投稿に先立ち、論文を精査・批判的に修正するとともに、承認を行うよう求められる。

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク（有害事象も含む）及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策：後方視的研究にて負担、リスクはない。

9. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）の保管、廃棄の方法および保管期間、保管場所、管理責任者： 本研究に関する試料及び情報等は各機関の定める手順書に従って保管する。参加機関における本研究に関する試料・情報等の保管期限は研究終了報告書提出日から 5 年、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から 3 年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推

奨される。保管期間経過後、本研究に関する試料および情報を廃棄する場合は、解読不能な状態に処理して廃棄する。提供先（カナダ）、提供方法（電子的配信）。

なお、外国への試料・情報の提供に関する記録は、提供元機関で少なくとも研究終了後 3 年間研究計画書を保存することとする。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法（報告の頻度を含む）： 各研究機関の研究責任者は、当該機関の定めるところに従い、自機関の研究機関の長に対して研究の進捗状況の報告を行う。ただし、研究を中止または終了した場合は、各研究機関の研究責任者は速やかに研究機関の長に報告を行う。また、以下に示す状況に該当するものが発生した場合も同様に、速やかに報告を行う。

・研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられ考えられるものを得た場合

・研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

11. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口：

担当者の所属・氏名：がん研有明病院 乳腺外科 坂井威彦

住所：東京都江東区有明 3-8-31

連絡先：03-3520-0111（大代表）

当院の研究責任者：（例）がん研有明病院 乳腺外科 坂井威彦

研究代表者：カナダ、モンリオール州、マギール大学、外科 ワン ステファニー

9. REFERENCES

1. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440-451.
2. 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(13):1460-1468.
3. Manickam K, Buchanan AH, Schwartz MLB, et al. Exome Sequencing-Based Screening for BRCA1/2 Expected Pathogenic Variants Among Adult Biobank Participants. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e182140.
4. Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, Robson ME. Population Frequency of Germline BRCA1/2 Mutations. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4183-4185.
5. Rowley SM, Mascarenhas L, Devereux L, et al. Population-based genetic testing of asymptomatic women for breast and ovarian cancer susceptibility. *Genet Med*. 2019;21(4):913-922.
6. 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(23):2402-2416.
7. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-2257.
8. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):581-588.

9. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):77-102.
10. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-439.
11. Foulkes WD, Ghadirian P, Akbari MR, et al. Identification of a novel truncating PALB2 mutation and analysis of its contribution to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Breast Cancer Res*. 2007;9(6):R83.
12. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2007;39(2):165-167.
13. Tischkowitz M, Xia B, Sabbaghian N, et al. Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(16):6788-6793.
14. Antoniou AC, Foulkes WD, Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1651-1652.
15. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674-685.
16. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1703-1713.
17. Xicola RM, Li S, Rodriguez N, et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet*. 2019;56(12):838-843.
18. Yadav S, Hu C, Nathanson KL, et al. Germline Pathogenic Variants in Cancer Predisposition Genes Among Women With Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3918-3926.
19. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386-e397.
20. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):23-32.
21. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(10):1000-1010.
22. Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet*. 2018;55(7):431-441.
23. 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(4):255-263.
24. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):400-407.
25. Melbarde-Gorkusa I, Irmejs A, Berzina D, et al. Challenges in the management of a patient with Cowden syndrome: case report and literature review. *Hered Cancer Clin Pract*. 2012;10(1):5.
26. Siegel A, Bremer RC, Klein WMP, Savage SA, Loud JT, Khincha PP. Uptake and timing of bilateral and contralateral risk-reducing mastectomy in women with Li-Fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;191(1):159-167.
27. 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(21):1633-1637.
28. 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(3):159-164.
29. 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(6):1055-1062.
30. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-975.
31. Skytte AB, Cruger D, Gerster M, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet*. 2011;79(5):431-437.

32. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD002748.
33. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3335-3344.
34. Marcinkute R, Woodward ER, Gandhi A, et al. Uptake and efficacy of bilateral risk reducing surgery in unaffected female BRCA1 and BRCA2 carriers. *J Med Genet*. 2022;59(2):133-140.
35. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):723-733.
36. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):37-41.
37. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2029-2035.
38. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3117-3122.
39. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3102-3109.
40. Yao K, Liederbach E, Tang R, et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):370-376.
41. Valero MG, Moo TA, Muhsen S, et al. Use of bilateral prophylactic nipple-sparing mastectomy in patients with high risk of breast cancer. *Br J Surg*. 2020;107(10):1307-1312.
42. Wei CH, Scott AM, Price AN, et al. Psychosocial and Sexual Well-Being Following Nipple-Sparing Mastectomy and Reconstruction. *Breast J*. 2016;22(1):10-17.
43. Didier F, Radice D, Gandini S, et al. Does nipple preservation in mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality? *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(3):623-633.
44. 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(2):77-84.
45. Rusby JE, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Breast duct anatomy in the human nipple: three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(2):171-179.
46. Rusby JE, Kirstein LJ, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Nipple-sparing mastectomy: lessons from ex vivo procedures. *Breast J*. 2008;14(5):464-470.
47. Wong SM, Chun YS, Sagara Y, Golshan M, Erdmann-Sager J. National Patterns of Breast Reconstruction and Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer, 2005-2015. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3194-3203.
48. Grinstein O, Krug B, Hellmic M, et al. Residual glandular tissue (RGT) in BRCA1/2 germline mutation carriers with unilateral and bilateral prophylactic mastectomies. *Surg Oncol*. 2019;29:126-133.
49. Baltzer HL, Alonzo-Proulx O, Mainprize JG, et al. MRI volumetric analysis of breast fibroglandular tissue to assess risk of the spared nipple in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1583-1588.
50. Papassotiropoulos B, Guth U, Chiesa F, et al. Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue After Skin- or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1254-1262.
51. Garstka M, Henriquez A, Kelly BN, et al. How Protective are Nipple-Sparing Prophylactic Mastectomies in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers? *Ann Surg Oncol*. 2021;28(10):5657-5662.
52. 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(2):123-129.
53. Sessa C, Balmana J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023;34(1):33-47.

54. Rocco N, Montagna G, Criscitiello C, et al. Nipple Sparing Mastectomy as a Risk-Reducing Procedure for BRCA-Mutated Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(2).
55. Cragun D, Weidner A, Tezak A, Clouse K, Pal T. Cancer risk management among female BRCA1/2, PALB2, CHEK2, and ATM carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):421-428.
56. Masanam MK, Pitcher CW, Sogunro O, Starks LK, Murray AB, Boisvert ME. Risk-reducing surgery in PALB2 mutations carriers with breast cancer: a case series and literature review. *Translational Breast Cancer Research*. 2022;3.
57. Wong SM, Ferroum A, Apostolova C, et al. Incidence of Occult Breast Cancer in Carriers of BRCA1/2 or Other High-Penetrance Pathogenic Variants Undergoing Prophylactic Mastectomy: When is Sentinel Lymph Node Biopsy Indicated? *Ann Surg Oncol*. 2022;29(11):6660-6668.
58. 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(8):1066-1072.
59. Klaren HM, van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA. Potential for bias in studies on efficacy of prophylactic surgery for BRCA1 and BRCA2 mutation. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(13):941-947.
60. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA*. 2024;331(1):49-59.