

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (2014.12) 59(2):15-20.

【乳腺疾患に対する外科治療】 家族性乳癌と若年性乳癌

北田 正博, 松田 佳也, 蒔田 芳男, 石橋 佳, 林 諭史, 紙谷
寛之, 東 信良, 平田 哲

乳腺疾患に対する外科治療 －家族性乳癌と若年性乳癌－

北田 正博¹⁾ 松田 佳也¹⁾ 蒔田 芳男²⁾ 石橋 佳¹⁾
林 諭史¹⁾ 紙谷 寛之³⁾ 東 信良³⁾ 平田 哲⁴⁾

要 旨

家族性乳癌は同一家系内に多発する乳癌であり、全体の5-10%を占める。原因遺伝子として *BRCA1/2* が発見され、遺伝子変異陽性例は遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: 以下 **HBOC**) と呼ばれている。遺伝子検査の対象は、1) 家系内に乳癌症例が集積している、2) 若年性乳癌、3) 多発癌 (両側乳癌、卵巣癌)、4) Triple Negative 乳癌、5) 男性乳癌などであるが、遺伝子変異陽性例に対するサーベイランス、Risk Reduction Surgery (RRM)、化学的予防であるホルモン療法等の治療、遺伝子カウンセリングなど、本疾患に対する体制づくりが希求されている。本稿は家族性乳癌の概要と問題点、更に家族性乳癌の特徴の一つである若年性乳癌について考察した。

Key Words : 家族性乳癌 若年性乳癌 *BRCA1/2*

はじめに

過日、国立がん研究センターは、乳癌の2014年度予測罹患患者数が86700人となり、女性癌患者の23%を占めるという試算を報告した¹⁾。漸増する乳癌の発生要因を顧慮する際、食生活の欧米化による肥満やアルコール摂取、女性の社会的進出に伴う高齢出産や未出産者の増加等の環境因子の他、遺伝子の関連も念頭に置く必要がある。全乳癌症例の5-10%が家族性乳癌であり、乳腺専門医ならずとも本病態を知る意義は少なくない。本稿は、乳癌および卵巣癌の遺伝的/家族性リスク評価 (NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)²⁾ を

参考に、家族性乳癌の概説と遺伝子検査、遺伝子変異陽性例のサーベイランス等を記し、更に、家族性乳癌の臨床的特徴の一つである若年性乳癌手術症例を検討した。

1. 家族性乳癌について

同一家系内に多発する乳癌は家族性乳癌である。多くの散発性乳癌に対し、家族性乳癌は、遺伝性要因の強い遺伝性乳癌 (狭義の家族性乳癌)、高発癌性遺伝病に伴うもの、環境要因の強い非遺伝性乳癌などが含まれる (図1)。臨床的な家族性乳癌の定義には、野水らの定義が一般的に用いられており (表1)、血縁者に複数の癌患者がいる若年発症例、多発癌の症例、多臓器発症例は家族性乳癌の可能性が強いと示されている³⁾。

家族性乳癌の原因遺伝子として1994年に *BRCA1* (breast cancer susceptibility gene 1), *BRCA2* (breast

1) 旭川医科大学 乳腺疾患センター
2) 旭川医科大学 教育センター
3) 旭川医科大学循環呼吸腫瘍病態外科学講座
4) 旭川医科大学 手術部

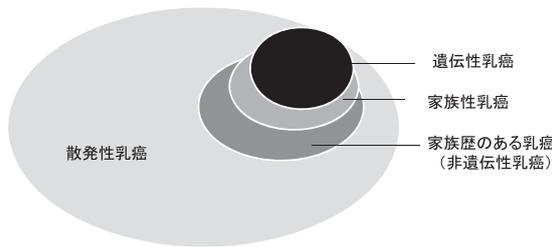


図1 乳癌症例における家族性乳癌の占める割合

表1 家族性乳癌の定義

- a) 第一度近親者（親、姉妹、子供）に発症者（当人）を含めて3人以上の乳癌患者がいる。
- b) 第一度近親者に2人以上の乳がん患者がおり、そのいずれかが以下に罹患している
- ①40歳未満の若年発症
 - ②同時性・異時性の両側乳癌
 - ③同時性・異時性の多臓器重複がん

（野水整、他：家族性乳がんの臨床、家族性乳癌。京：篠原出版 1996：7-16）

cancer susceptibility gene II) が同定され、同遺伝子の変異陽性例は遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: 以下 HBOC) と呼ばれている^{4) 5)}。*BRCA* 遺伝子は常染色体優性遺伝であり、全保有頻度は各々1/300人、1/800人と推定される^{6,7)}、家族性乳癌における *BRCA* 遺伝子変異症例は26%程度との報告もあり⁸⁾、他の原因遺伝子も含め、その実態は完全に把握されていないのが現状である。

BRCA 遺伝子変異陽性例は乳癌、卵巣癌の発生頻度が高く、*BRCA1*変異陽性例は70歳までの乳癌発症リスクが55~85%、その半数は50歳までに発症、卵巣癌発症リスクは40%とされている。一方、*BRCA2*変異陽性者の70歳までの乳癌発症リスクは40~85%、*BRCA1*変異陽性例に比べ発症はやや遅く、卵巣癌発症リスクは45%、男性乳癌発症が報告されている^{9,10)}。Biologyの面では、*BRCA1*変異陽性例はtriple negative type (TN type)、Grade III、Ki-67高値など高悪性度症例が多く、*BRCA2*変異陽性例はluminal typeが少なく、通常型の散発性乳癌と同様のmorphologyと考えられる。*BRCA1/2*以外のHBOC原因遺伝子として、他に*RAD51C*、*PALB2*、*BRIP1*等の遺伝子が発見されており、研究がすすめられている。また、乳癌発症高リスクの遺伝子を持つ遺伝病として（括弧内は遺伝子名）、Li. Fraumeni 症候群 (*TP53*)、Cowden 病 (*PTEN*)、

Peuts-Jeghers syndrome (*STK11/LKB1*)、家族性びまん性胃癌、小葉癌症候群 (*CDH11*) などが挙げられるが、当該遺伝病症例に対しては、*BRCA* 変異陽性例の検診サーベイランス等と同様の対応が勧められている。

2. 家族性乳癌に対する遺伝子検査

家族性乳癌と考えられる症例に対し遺伝子検査を勧めることは、発症リスクの評価、高リスク者とその家族に対する早期医療介入が生命予後の改善に寄与する可能性がある点で、また、癌の二次予防の観点からも意義深い。欧米では、乳癌既発症者における遺伝子関与の可能性を評価し、保険医療として遺伝子検査や遺伝カウンセリングを実施している。結果、遺伝的要因の可能性が高いと評価された場合、家系内の既発症者及び未発症者高リスク者を対象とした検診等のサーベイランス、リスク低減手術、薬物による化学的予防などを個別に検討する体制が整っている。

遺伝子検査は、乳癌症例の家族歴、発症年齢、腫瘍の組織型、生物学的特性などを考慮し、適応症例を絞り込む。NCCN ガイドライン上の遺伝的リスク評価基準を簡易的にまとめると、1) 家系内に乳癌症例が集積している、2) 若年性乳癌、3) 多発癌（両側乳癌、卵巣癌）、4) Triple Negative 乳癌、5) 男性乳癌であり、の症例は遺伝子検査の検討対象となる。

検査は簡易的な血液検査であるが、保険適応はなく20数万円の自費診療となる。検査の解釈として、病的変異を認める (Pathogenic mutation)、病的変異なし (No mutation detected) 以外に、現時点で病的な意義が確認されない遺伝子変化を認める例 (Uncertain significance) が10%程度存在するが、そのような症例にも変異陽性例と同様なサーベイランスが必要になる。更に、乳癌に関与する遺伝子は*BRCA1/2*以外にも複数存在する事から、多くの遺伝子や多数のサンプルが解析可能である多項目同時解析 (マルチプレックス) や包括的分析による次世代シーケンサーなどの遺伝子解析装置が開発され、近い将来の臨床応用が期待されている^{11,12)}。

遺伝子検査を勧める際に重要な事は、被検者に検査の結果がもたらすメリットとデメリットを十分理解して頂くことである。メリットとは、1. 診断や疾患の経過、それにより実施可能な治療、2. 遺伝と発症の関係、血縁者の発症リスク、3. 発症リスクに対処するための選択肢などを知ることであるが、心理的なダメージを

始めとしたデメリットも少なくない。このため、カウンセリングが果たす効果は大きく、現在、臨床遺伝専門医の他、心理学及び分子遺伝学等を履修した遺伝子カウンセラーが養成され、重要な任務を担っている。

3. 遺伝子変異陽性者における対応

*BRCA1/2*遺伝子変異陽性例に対するサーベイランスは、早期発症の可能性も考慮し、若年時よりのスクリーニングの重要性が強調されている。すなわち、乳房自己検診の教育、訓練と定期的実施を18歳より、年2回の問診、視触診を25歳より開始すべきである。検査では、若年者は乳房密度が高くスクリーニングマンモグラフィーの感度が33%程度である事より、MRIも推奨されている^{13,14)}。

遺伝性乳癌は必ずしも予後不良な乳癌ではないが、積極的な治療としてリスク低減両側乳房切除手術(Risk Reduction Mastectomy: RRM)も検討される。これにより発症リスクが90%以上減少するが¹⁵⁾、現時点では、RRM後の長期観察が不十分であり、RRMが生命予後を改善しているか否かは明らかではない。国内においてRRMは保険外診療であり臨床研究となるが、RRMの意義や限界を理解、本人の精神的負担も考慮した上で本手術を個別に検討するのが現状である。また、化学的予防としてのタモキシフェン投与に関し、*BRCA1/2*変異を保有する健康被験者のサブセット解析で、*BRCA1*変異陽性者では効果は少なかったが、*BRCA2*変異陽性例では乳癌リスクが62%減少したと報告されている¹⁶⁾。これは、*BRCA1*変異陽性例ではtriple negative typeが、*BRCA2*変異陽性例ではluminal typeが多い事に起因している。本学でも、遺伝子検査、遺伝子変異陽性例に対するサーベイランスやRRM、化学的予防についての臨床研究を開始した。今後、遺伝性乳癌症例の全国的な登録制度等の体制確立が必要と考えられる。

遺伝性乳癌症例に対する温存手術の妥当性も問題になっている。35歳未満あるいは閉経前の*BRCA*変異陽性例は、放射線照射を伴う乳房温存療法は相対的な禁忌である。しかし、*BRCA1/2*変異陽性例に放射線照射を加えた温存群は、対照群に比べ患側乳癌発生率に差を認めないという報告から、照射が異時乳癌の発症を抑制している可能性もあり¹⁷⁾、乳房温存症例に対する乳房切除術+乳房再建に関しては、個別に適応が決定されるのが現状である。

一方、卵巣癌の場合、乳癌と異なり早期発見は困難、半数以上が予後不良の進行例で発見されるという現実があり、NCCNガイドラインでは35~40歳の出産終了時、家系の最も若年の乳癌発症年齢に基づき、リスク低減卵巣摘出術(Risk Reduction bilateral Salpingo-Oophorectomy: RRSO)を勧めるとされている。RRSOの効果として、卵巣癌発症リスク低下のみならず乳癌のリスクも半数に下げるというメタアナリシスのデータや総死亡率も低下するデータもある^{18,19)}。しかし、経口避妊薬が卵巣がんリスクを50%減少したことを示した研究²⁰⁾やRRSO後の卵巣欠落症状や更年期症状に対するホルモン補充療法の諸問題等もあり、現在、RRSOもRMM同様保険外診療であり、個別にその適応が検討されている。

4. 若年性乳癌について

家族性乳癌の特徴の一つとして若年発症が挙げられることは前述したが、若年性乳癌は、組織悪性度が高い、脈管侵襲、リンパ節転移、TN typeが多いなどの予後不良因子を有する率が高い傾向にあり、DFS;無病生存期間、OS;生存期間に有意に低いと報告されている^{21,22)}。故に、若年性乳癌に対しては、効果の高い治療やQOLやサイバーシップを考慮した診療が求められ、更に、結婚、出産、育児などのイベントを考慮しなければならない。当科で経験した若年性乳癌手術症例を検討し、治療法等を考察した。

1) 当科における若年者乳癌の臨床病理学的検討

2000年より2014年10月までの当科における女性乳癌手術症例2271例、平均年齢は57.1歳(26~93歳)であった。そのうち35歳未満の若年者乳癌症例は51例(2.24%)を対象とした。35歳以上との2群間で、腫瘍径、リンパ節転移の有無、核異型度(Grade)、脈管侵襲、ホルモンレセプターの有無、HER2タンパクの発現、10年無病生存率、全生存率を検討した。統計処理的処理は χ^2 二乗検定、生存分析はKaplan-Meier法による生存曲線を用い、Log-rank検定により $p < 0.05$ を有意とした。結果、リンパ節転移4個以上例($p=0.002$)、Grade III症例($p=0.025$)TN症例($p=0.0174$)が有意に多い結果であった。また、10年無再発生存率(健存率)は54.8%であり、35歳以上の87.4%に比べて有意に予後不良($p=0.001$)、更に10年生存率は80.2%と35歳以上の93.2%に比べ予後不良であった($p=0.03$)。(表2, 図2,3)

表2 術式、臨床病理学的特徴の比較

	35歳未満：52例	35歳以上：2220例	P 値
乳房温存手術施行例	37例(71.2%)	1459例(65.7%)	P=0.41
腫瘍径20mm以上	16例(30.8%)	606例(27.3%)	P=0.58
リンパ節転移 4個以上	9例(17.3%)	142例(6.4%)	P=0.002*
脈管侵襲陽性例	8例(15.4%)	239例(10.8%)	P=0.29
Grade III症例	13例(25.0%)	311例(14.0%)	P=0.025*
HR 陽性例	40例(76.9%)	1706例(76.8%)	P=0.99
HER 2 強 陽性	20例(38.5%)	642例(28.9%)	P=0.13
TN type	7例(13.5%)	112例(5.0%)	P=0.0174*

35歳未満ではリンパ節転移4個以上、Grade III, TN type の割合が多かった。

*は $p < 0.05$ で有意差あり

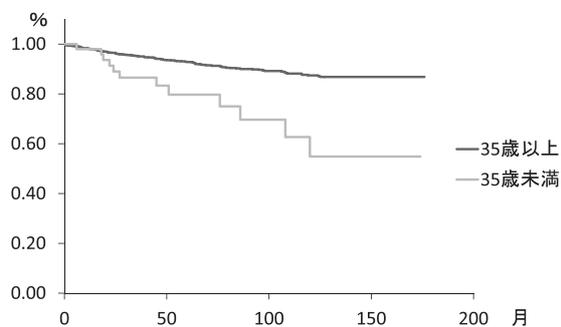


図2 無病生存曲線 (Disease free survival)

10年無病生存率(健存率)は35歳未満:54.8%、35歳以上:87.40% ($P < 0.0001$)

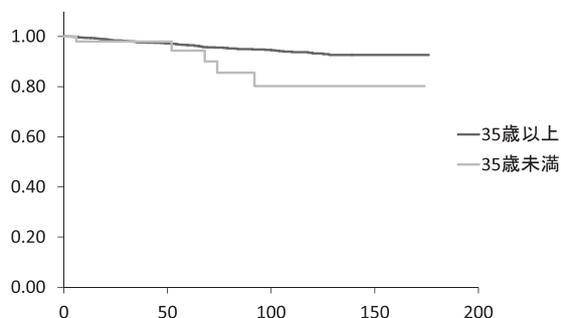


図3 生存曲線 (Overall survival)

10年生存率 35歳未満:80.2% 35歳以上:93.20% ($P=0.03$)

2) 若年者乳癌治療に関する考察

術後薬物療法に関する研究では、多剤化学療法の有効性、中でも病理学的完全奏功 (PCR) 率は若年の方が高く、積極的な化学療法が必要という考えがある²³⁾²⁴⁾。一方、ホルモン感受性乳癌においては内分泌療法の有効性が十分にあるともされ²⁵⁾²⁶⁾、化学療法追加の必要性が未だに議論されている。基本的には癌

の Biology に応じて治療計画を立てているが、今後は、より詳細に化学療法の適応を決定するため、日常診療として遺伝子解析 (Oncotype DX, Mamma Print 等) を用いた治療計画が必要と考える。

薬物として、アンストラサイクリン系、タキサン系だけではなく、BRCA 変異陽性例の TN type の乳癌は、DNA 修復機構が不十分となり、別の修復機構である PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase) が活性化することから、これを標的とした PARP 阻害剤が注目されている。本薬剤は、再発転移乳癌に対する第3相臨床試験中であるが、使用のためには BRCA 遺伝子検査が必須であり、将来的に遺伝子検査を行いながら治療方針を検討する時代に到達したとも言える。

また、若年者乳癌では腫瘍側の Biology のみならず、正常組織の特徴にも目を向ける必要がある。例えば若年者の乳腺は正常の幹細胞や前駆細胞の含有率が高い。幹細胞の調節に関連する RANKL や luminal 前駆体の c-kit の発現には年齢性が認められ、特に RANKL は幹細胞分化や発がんに関わる因子であることが示唆され、若年者乳房の間質や微小環境の違いが発癌リスクや予後に関連している可能性に基づいた新たな治療法の開発が待たれる²⁷⁾。

若年性乳癌治療に付随する問題として妊孕性維持の問題、早期閉経に伴う骨代謝、脂肪代謝の問題が挙げられる。妊孕性維持の方法として、受精卵凍結、未受精卵凍結があるが、移植あたりの出産率は22%、10%とそれほど高くは無い。卵巣保護目的の LH-RH analogue の効果に関するランダム化比較試験では未だ一定の見解を得ていず、今後の臨床研究の結果が待たれるところである。ただ、術後の妊娠、出産に関しては、適切な術後治療によって予後が悪くならないと報

告されている²⁸⁾。妊娠可能な時期に関しては、ホルモン依存性乳癌ではタモキシフェン終了後となるが、最近、症例によっては術後10年内服の有用性を示した試験もあり²⁹⁾、出産希望症例に対する慎重な対応が必要となる。

治療による早期閉経が二次的に骨や脂質代謝に及ぼす影響も考慮しなくてはならない。化学療法誘発性閉経 (Chemotherapy induced amenorrhea: CPA) は、補助療法として使用するアンストラサイクリン、タキサン系の場合40~60%で起こるとされている³⁰⁾。また、タモキシフェン誘発の閉経も含め、早期閉経は同年代に比べた骨密度の低下や、脂質代謝異常をきたす可能性もあり日常診療の検査等では留意が必要となる。

結 語

家族性乳癌の診断、治療における遺伝子検査は重要であるが、保険外診療であること、Uncertain significanceが10%程度やBRCA1/2以外の遺伝子あること (BRCA陰性でも遺伝子乳癌の可能性がある) など、一般臨床としては未だ普及していないのが現状である。しかし、乳癌における生命予後向上のためには重要な事案であり、個々の施設に留まらず、全国的な体制の確立が急務である。

文 献

- 1) 2014年のがん統計予測 [がん情報サービス]: 国立がんセンター; 2014
- 2) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version I. 2014
- 3) 野水整, 他. 家族性乳がんの臨床. 阿部力哉, 編. 家族性乳癌. 東京: 篠原出版 1996: 7-16
- 4) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 226: 66-71
- 5) Narod SA, Foulkes WD: BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer 2004; 4: 665-676
- 6) ACOG Practice Bulletin No 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 2009; 113: 957-966
- 7) Whittemore AS. Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. N Engl J Med 1997; 337: 788-789
- 8) Sugano K, Fukutomi T, Miki Y, et al. Cross sectional analysis of germline BRCA and BRCA2 mutation in Japanese patients suspected to hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Sci 2008; 99: 1967-1976
- 9) Wooster R, Bigbell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789-792
- 10) Tan DSP, Marchio C, Reis-Filho JS. Hereditary breast cancer from molecular pathology to tailored therapies. J Clin Pathol 2008; 61: 1073-1082
- 11) 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 USA 2010; 107: 12629-12633
- 12) 山本 剛, 赤城 究. 次世代シーケンサー. 家族性腫瘍 2014; 14 (2): 40-42
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. N Engl J Med 1999; 340: 77-84
- 16) 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.
- 17) Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long term results and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2010; 120 (1): 119-126
- 18) Rebbeck TR, Kauff ND, Domcheck SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk reduction salpingo oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009; 101 (2): 80-87
- 19) Domcheck 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: 967-975
- 20) 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
- 21) Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, et al. Do young cancer patients have worse outcomes? J Surg Res 2003; 113: 109-113
- 22) Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis

and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:1974-1981

- 23) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 ; 365 (9472) : 1687-1717
- 24) Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the Gepar Trio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010 ; 124 (1) : 133-40.
- 25) Michaud LB, Jones KL, Buzdar AU. Combination endocrine therapy in the management of breast cancer. *Oncologist* 2001 ; 6 (6) : 538-46.
- 26) Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur. J. can.* 2012 ; 48 : 3355-3377
- 27) Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010 ; 468 : 103-107
- 28) Rosenberg L, Thalib L, Adami HO, et al. Childbirth and breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 2004 ; 111 : 772-776
- 29) Davies C, Pan H, Dodwin J, et al. Long term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 805-816
- 30) Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed by Docetaxel arm of NSABP B-30 trial, *Breast cancer Res Treat* 2009 ; 113 : 315-320

Summary

Familial breast cancer and early-onset breast cancer

Masahiro KITADA¹⁾, Yoshinari MATSUDA¹⁾
 Yoshio MAKITA²⁾, Kei ISHIBASHI¹⁾
 Satoshi HAYASHI¹⁾, Hiroyuki KAMIYA³⁾
 Nobuyoshi AZUMA³⁾, Satoshi HIRATA⁴⁾

Breast Disease Center, Asahikawa Medical University¹⁾
 Educational Center, Asahikawa Medical University²⁾
 Division of Thoracic and Cardiovascular surgery and
 Surgical Oncology, Asahikawa Medical University³⁾
 Department of Surgical Operation, Asahikawa Medical
 University⁴⁾

Familial breast cancer is a type of breast cancer that frequently develops within the same family and accounts for 5-10% of all breast cancer cases. Breast cancer-related genes such as *BRCA1/2* are reportedly responsible, and cases that are positive for the mutation of these genes are considered to have hereditary breast and ovarian cancer. Candidates for genetic testing include patients 1) from a family with many members with breast cancer, 2) with early-onset breast cancer, 3) with multiple cancers (bilateral breast cancer, ovarian cancer), 4) with triple-negative breast cancer, and 5) with male breast cancer. It would be beneficial to develop a system that can provide surveillance, risk reduction surgery (such as risk-reduction mastectomy), chemoprophylactic therapy (such as hormone therapy), genetic counseling, and other treatments for patients who are positive for the gene mutation. In this article, we provide an overview of and discuss the problems associated with familial breast cancer, as well as early-onset breast cancer, which is one of the characteristic features of familial breast cancer.