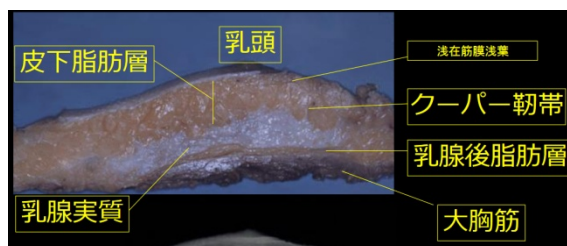
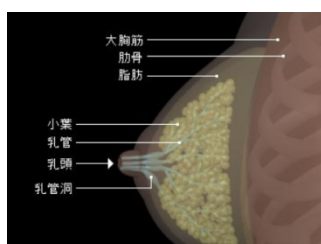


①総論 ②脳転移とのレビュー ③遺伝性乳がん

①総論

乳がんには 乳管がん と 小葉がん がある



男性乳がん : 全体の1%以下

ほとんどが浸潤性乳管がん (小葉がんが発生した報告はない)

paget 病 乳頭下の乳管より発生し表面へ増殖

【診断】 自己検診とマンモグラフィー

超音波検査 (7.5MHz以上のプローブ) の有効性に関するデータはない

乳汁分泌例では分泌細胞診や乳管造影、乳管内視鏡などを併用

【TMZ 分類】

乳がんの病期分類 (TNM分類)					
他の臓器への転移	転移なし (M0)				転移あり (M1)
リンパ節への転移 (N)					IV
しこりの大きさ (T)	なし (N0)	わきの下 (しこりは動く) (N1)	わきの下 (しこりは固定されている) or 胸骨の横 (N2)	わきの下と胸骨の横 or 鎖骨の上下 (N3)	
しこりを認めない (T0)	—	ⅡA	ⅢA	ⅢC	
最大径が2cm以下 (T1)	I	ⅡA	ⅢA	ⅢC	
最大径が2cm~5cm (T2)	ⅡA	ⅡB	ⅢA	ⅢC	
最大径が5cm超 (T3)	ⅡB	ⅢA	ⅢA	ⅢC	
大きさを問わない (T4)	ⅢB	ⅢB	ⅢB	ⅢC	

早期乳がん=2cm以下の浸潤/非浸潤がんで転移を思わせるリンパ節を触れない。遠隔転移を認めない。

★9割は治癒する (転移・再発乳がんの5生率=34%)

【治療】

再発の危険性 (腫瘍径・リンパ節転移個数・病理学的悪性度・

増殖マーカー・脈管浸潤・年齢など)

治療反応性 (ER,P g R,HER2)

治療の意義・効果、治療の副作用・合併症、患者の価値観・希望

年齢・全身状態・閉経の有無

などを考慮

Stage0 非浸潤がん = 局所療法

乳房温存例では、乳房照射後、悪性度や大きさ、断端の状況に応じて
内分泌治療

StageI~III

手術= 乳房温存 or 乳房切除

腋下单リンパ節廓清 or センチネルリンパ節生検後の廓清省略

乳房のがんがリンパ管を通じて最初に流れ着くリンパ節が**センチネルリンパ節**であり、ここに転移が無ければそれ以上のリンパ節の摘出を省略しようとする試みが**センチネルリンパ節生検** (英 sentinel lymph node biopsy, SLNB)である。

放射線治療= 乳房温存術後の温存乳房内再発防止

リンパ節転移 4 個以上の症例を対象とした局所再発防止

薬物療法= 内分泌療法、化学療法、分子標的療法

ER, PgR, HER2 が重要

- ・術前化学療法と術後化学療法の予後に差がない
- ・術前化学療法によって乳房温存率が向上する
- ・閉経後ホルモン感受性乳がんでは、術前ホルモン療法が考慮される

StageIV

生命予後の延長・症状緩和・QOL 維持と向上

【治療合併症】

腋下单廓清後の上肢リンパ浮腫や運動制限 → 理学的療法

放射線照射後 2 - 3 % の症例で放射線性肺炎 → ステロイド

内分泌治療では

更年期症状、子宮体癌発生率増加、性器出血

骨粗鬆症や関節痛 など

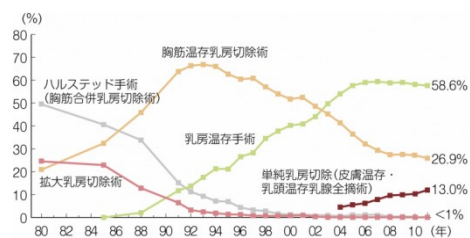
分子標的薬では infusion reaction や 心機能低下 (trastuzumab)

【手術】

大規模無作為化比較試験

乳房温存と乳房切除で予後に差がない

6 割で乳房温存術が行われている



乳房再建術の普及 (1 期的/ 2 期的)

【放射線治療】

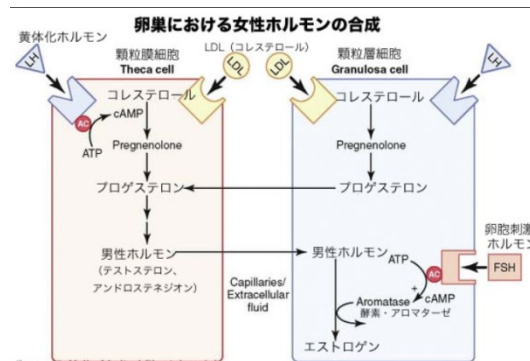
乳房温存後の照射は局所再発を 1/2~1/3 に減少させる

→ 45 - 50 Gy の全乳房照射

切断断端陽性例では腫瘍床に対するブースト照射

【内分泌治療】

- ・乳がん細胞内のエストロゲンレセプターへエストロゲンが結合することを抑制することによって増殖シグナルを止め、抗腫瘍効果を発揮
- ・閉経後女性には、アンドロゲンからエストロゲンへの変換を不能にするアロマターゼ阻害剤や、がん細胞のエストロゲンレセプターをブロックしエストロゲンが結合できないようにする抗エストロゲン薬を選択する



- ・閉経後の再発乳がんでは、エストロゲンレセプターに結合して 2 量体形成を抑制し効果を発揮する **fulvestrant**
アロマターゼ阻害薬→骨粗鬆症
- ・閉経前女性には抗エストロゲン薬の内服か、卵巣からのエストロゲン分泌を抑制する **LH-RH** アゴニストと抗エストロゲン薬の併用が行われる
- ・術後再発防止のためのホルモン治療は長期投与 (10 年) が行われる

【分子標的薬】

HER 2 : ヒト上皮成長因子受容体

モノクローナル抗体 **trastuzumab**(ハーセプチン)

低分子細胞内シグナル阻害剤 **lapatinib** (たいけるぶ) **EGFR**

転移性乳がんへの治療として高い奏効率と生存期間延長をしめす
術後化学療法中もしくは化学療法後に併用し再発率を 1/3~1/2 減少

- 【予後】他のがん腫と比べ、術後長期間たつてからの再発が起きるのが特徴
乳がん再発の約 90%は術後 5 年以内に再発
10 年過ぎて再発するケースも

②脳転移の最近のレビュー



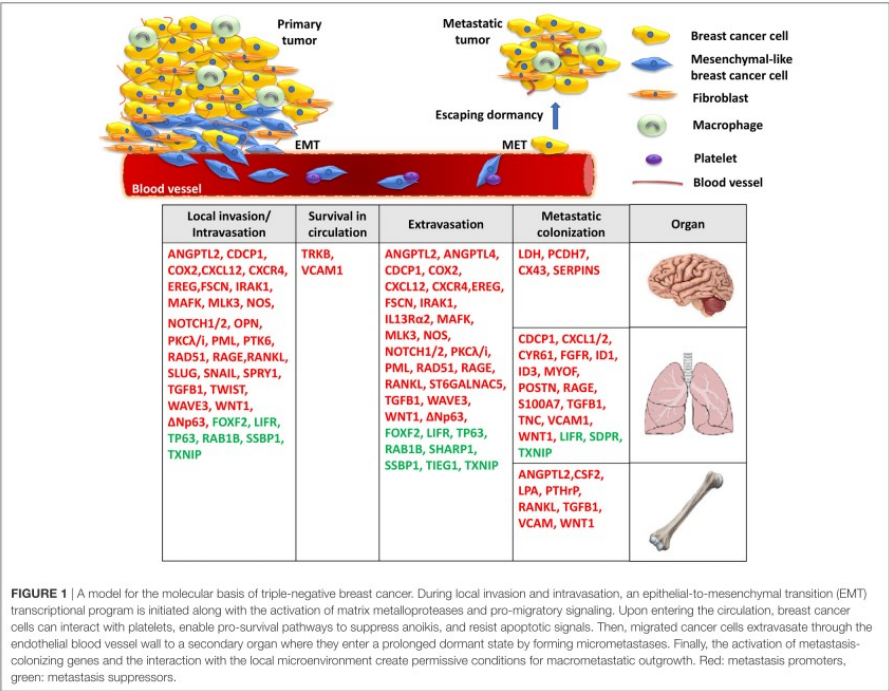
Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Targets of Triple-Negative Breast Cancer Metastasis

Christiana Neophytou¹, Panagiotis Boutsikos² and Panagiotis Papageorgis^{2*}

¹Department of Biological Sciences, School of Pure and Applied Sciences, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus, ²Department of Life Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus

Breast cancer represents a highly heterogeneous disease comprised by several subtypes with distinct histological features, underlying molecular etiology and clinical behaviors. It is widely accepted that triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive subtypes, often associated with poor patient outcome due to the development of metastases in secondary organs, such as the lungs, brain, and bone. The molecular complexity of the metastatic process in combination with the lack of effective targeted therapies for TNBC metastasis have fostered significant research efforts during the past few years to identify molecular “drivers” of this lethal cascade. In this review, the most current and important findings on TNBC metastasis, as well as its closely associated basal-like subtype, including metastasis-promoting or suppressor genes and aberrantly regulated signaling pathways at specific stages of the metastatic cascade are being discussed. Finally, the most promising therapeutic approaches and novel strategies emerging from these molecular targets that could potentially be clinically applied in the near future are being highlighted.

Keywords: triple-negative breast cancer, metastasis, targeted therapy, tumor microenvironment, dormancy



Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies

Evelyn M. Brosnan, Carey K. Anders

Division of Hematology/Oncology, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Contributions: (I) Conception and design: All authors; (II) Administrative support: All authors; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: All authors; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Carey K. Anders, MD. Division of Hematology/Oncology, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, 170 Manning Drive, Campus Box 7305, Chapel Hill, NC 27599-7305, USA. Email: carey_anders@med.unc.edu.

Abstract: One of the most feared sequelae after a diagnosis of advanced breast cancer is development of metastases to the brain as this diagnosis can affect physical function, independence, relationships, quality of life, personality, and ultimately one's sense of self. The propensity to develop breast cancer brain metastases (BCBMs) varies by subtype, occurring in up to one half of those with triple negative breast cancer (TNBC), approximately a third of HER+ breast cancers and 14% in hormone positive disease. Median survival after BCM diagnosis can be as short as 5 months in TNBC and 10–18 months in the other subtypes. Here, we review the biology of BCBMs and how it informs the rational design of new therapeutic approaches and agents. We discuss application of novel targeted and immunotherapies by breast cancer subtype. It is noteworthy that there are no U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved treatments specifically for BCBMs currently. Nevertheless, there are legitimate grounds for hope as patients with BCBMs are now being included in clinical trials of systemic therapies and a better understanding of the biology and genetic underpinning of BCBMs is driving an increased range of options for patients.

Keywords: Breast cancer; brain metastases; genomic; immunotherapy; targeted therapy

Submitted Dec 15, 2017. Accepted for publication Mar 06, 2018.

doi: 10.21037/atm.2018.04.35

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.04.35>

Ann Transl Med 2018;6(9):163

Table 3 Selected on-going clinical trials for triple negative breast cancer

Class	Experimental arm(s)	Control arm	Status	ClinicalTrials.gov identifier
PARP	(I) Olaparib + carboplatin;	None (Phase I)	Active, not recruiting	NCT00516724
	(II) olaparib + paclitaxel;			
	(III) olaparib + carboplatin + paclitaxel			
	Talazoparib (BMN-673) + carboplatin + paclitaxel	None (Phase I)	Active, not recruiting	NCT02358200
	Talazoparib (BMN 673) monotherapy	Physician's choice: capecitabine, eribulin, gemcitabine or vinorelbine (Phase III)	Active, not recruiting	NCT01945775
PARP + mAb I/O	Cisplatin + veliparib	Cisplatin + placebo (Phase II)	Recruiting	NCT02595905
	Rucaparib (in patients with a BRCAness genomic signature)	None (Phase II)	Recruiting	NCT02505048
	Niraparib + pembrolizumab	None (Phase I/II)	Recruiting	NCT02657889
	mAb I/O			
mAb I/O	Atezolizumab and paclitaxel	Placebo and paclitaxel (Phase III)	Recruiting	NCT03125902
	Atezolizumab + pegylated liposomal doxorubicin + cyclophosphamide	Placebo + pegylated liposomal doxorubicin + cyclophosphamide	Recruiting	NCT03164993
	Pembrolizumab monotherapy	Physician's choice: capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine (Phase III)	Active, not recruiting	NCT02555657
	(I) Pembrolizumab + nab-paclitaxel;	(I) Placebo + nab-paclitaxel; (II) placebo + paclitaxel; (III) placebo + gemcitabine/ carboplatin (Phase III)	Recruiting	NCT02819518
	(II) Pembrolizumab + paclitaxel;			
	(III) Pembrolizumab + gemcitabine/ carboplatin			

PARP, poly(ADP-ribose) polymerase; mAb, monoclonal antibody; I/O, immunotherapy.

③乳がんと遺伝

HBOC hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome

乳がんの 5-10%は遺伝性

若年乳がん（50 歳以下）

両側性 や 多発性

男性乳がん

卵巣がんと乳がん両方の罹患

トリプルネガティブ

で可能性

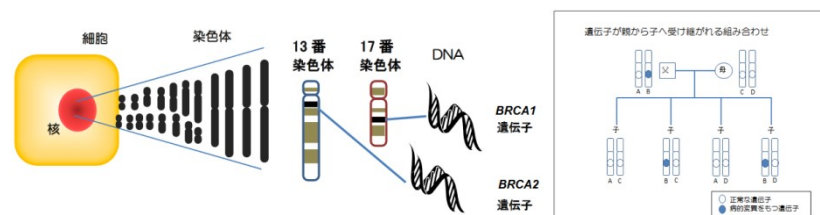
BRCA1 / BRCA2

乳がんの生涯発症リスク 65-74%

卵巣がん BRCA1 39-46%

BRCA2 12-20%

（男性の乳がんリスクは 6%程度 前立腺がん・すい臓がんの発生増加の報告もあり）



乳がんにかかる可能性（生涯）

一般の方 （日本人）	乳がんの 家族歴の見える方（BRCA1/2 遺伝子変異あり）	遺伝性乳がん卵巣がん
9%* （1/12 人）	18-36%**	41~90%***
1 倍	2~4 倍 （一般集団と比較して）	6~12 倍

卵巣がんにかかる可能性（生涯）

一般の方 （日本人）	卵巣がんの 家族歴の見える方（BRCA1/2 遺伝子変異あり）	遺伝性乳がん卵巣がん
1%* （1/82 人）	3-11%**	8~62%***
1 倍	3~10 倍	8~60 倍

推奨

25 歳ごろから乳がん検診

予防的に両側の乳房切除（リスク低減乳房切除）

35-40 歳ごろ 卵巣がん・嚢腫がん検診

予防的に両側の卵巣と卵管の切除（リスク低減卵巣卵管切除）

CA125 の測定（早期発見における効果は疑問視）

乳がん発症例では 体側の乳房切除を検討

HBOC に関する遺伝カウンセリング、遺伝子検査、検診、予防にかかる費用につては保険診療は見と笑められておらず、自己負担。

【出典】

文中に記載

他は 乳がん診療ガイドライン 2015web 版
wikipedia