

第16回
浜松オンコロジーフォーラム
2015年4月18日(土)

St.Gallen 2015 Breast Cancer Conference - Evolution and Revolution -

浜松オンコロジーセンター 渡辺 亨

St Gallen International Conference

回	開催年	主なポイント
1	1978	ヨーロッパ各国の術後治療に関する意見統一をはかる
2	1984	n(+)症例では術後治療必要
3	1988	n(-)症例でも術後治療が必要な場合がある
4	1992	n(-)症例を「low risk」「high risk」に分類 (リスクカテゴリー)
5	1995	n(-)症例を「minimal risk」「low risk」「high risk」に分類
6	1998	n(-)症例を「low risk」「intermediate risk」「high risk」に分類
7	2001	n(-) とn(+)がひとつの表に統合
8	2003	予後因子と予測因子を区別する考え方を導入
9	2005	脈管浸潤を予後因子として追加 (この年のASCOで術後trastuzumab)
10	2007	リスクよりもターゲット(ホルモン受容体、HER2)重視
11	2009	リスクカテゴリーからリスクスレッシュホールドの考え方へ
12	2011	サブタイプ別治療戦略 乳癌の生物学的多様性への対応
13	2013	前回の理念を踏襲しさらにブラッシュアップ
14	2015	足踏み状態 嵐の前の静けさ 夜明け前 激動の予感

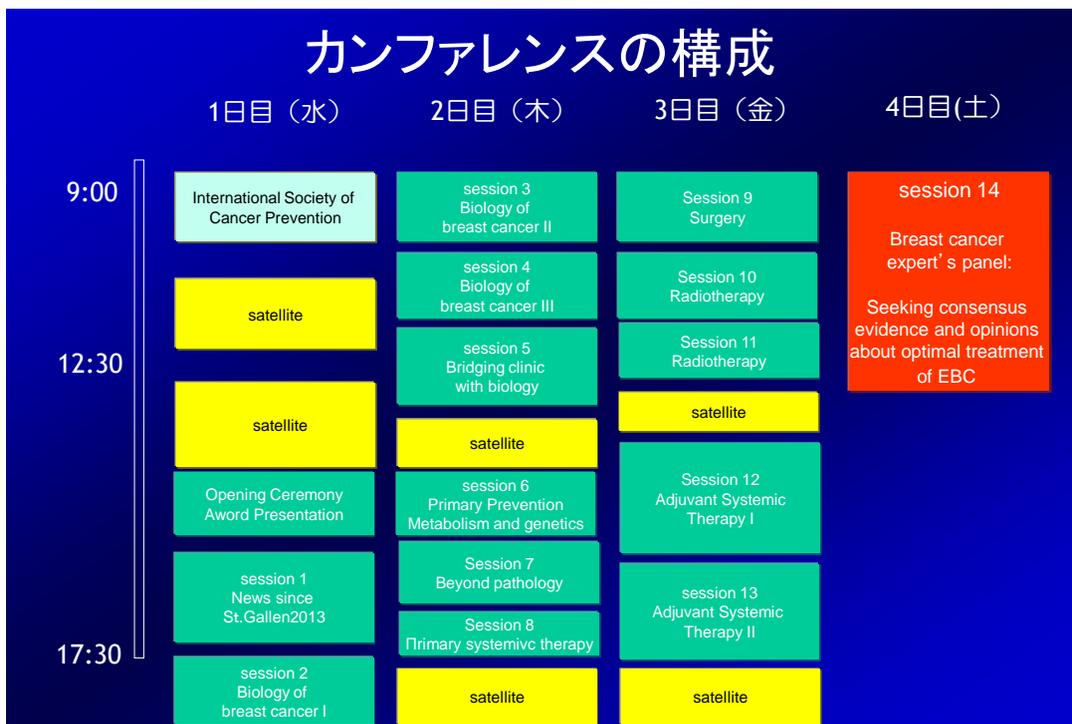


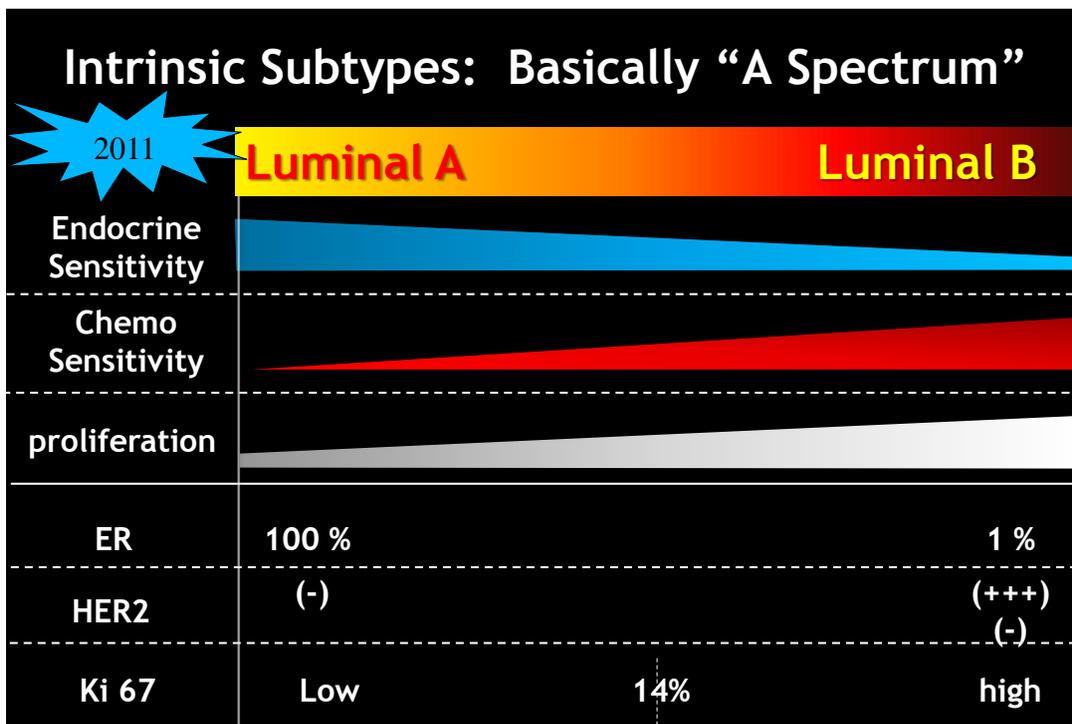
表 2. 乳がんサブグループ治療指向型分類

臨床的集団	注意
トリプルネガティブ	ER PgR HER2すべて陰性
ホルモン受容体陰性、HER2 陽性	ASCO/CAP ガイドライン
ホルモン受容体陽性、HER2 陽性	ASCO/CAP ガイドライン
ホルモン受容体陽性、HER2 陰性- 連続分布	ER/PgR: 1%以上は陽性 1-9%は曖昧→内分泌療法単独は不可
高・受容体、低・増殖、低・腫瘍量 (“luminal A-like”)	<ul style="list-style-type: none"> 多因子分子マーカーで「よし」(使用できる場合) または ER/PgR高値、Ki67明らかに低値、n= 0-3、T (1-2)
↑ 中間型 ↓	多因子分子マーカーでは、only the 21 gene RS reports an intermediate value. Uncertainty persists about degree of risk and responsiveness to endocrine and cytotoxic therapies.
低・受容体、高・増殖、高・腫瘍量 (“luminal B-like”)	<ul style="list-style-type: none"> 多因子分子マーカーで「あし」(使用できる場合) または ER/PgR低値、Ki67明らかに高値、n ≥ 4, grade 3, 広範な脈管侵襲、T(3-4)

Ki-67 値は各検査室での検討に基いて決める。
 例: 平均値が20%ならば10%以下を明らかに低値、30%以上を明らかに高値とする、など。

表 3. 推奨される術後全身治療

臨床的集団	治療法	治療コメント
トリプルネガティブ	アントラサイクリン+タキサンを含む化学療法	プラチナ製剤を基本としたレジメンをBRCA遺伝子変異のある場合には考慮するのがよいだろう
ホルモン受容体陰性、HER2 陽性		
T1a 腋窩リンパ節陰性	全身の治療なし	
T1 b,c腋窩リンパ節陰性	化学療法+トラスツズマブ	パクリタキセル+12ヶ月のトラスツズマブといったアントラサイクリンなしのレジメンも考慮
T≥2 または腋窩リンパ節転移陽性	アントラサイクリン後タキサン+トラスツズマブ 後トラスツズマブ 単独12ヶ月	アントラサイクリン治療が適さない患者ではTCHを考慮
ホルモン受容体陽性、HER2 陽性	上記の治療に加え下記の如き閉経状況に応じたホルモン療法	
ホルモン受容体陽性、HER2 陰性 (Luminal 病)		
内分泌低感受性を示すマーカーを伴わない場合 (“luminal A-like”)	閉経状況に応じた内分泌療法単独	表2参照
閉経前 低リスク	タモキシフェン5年	
閉経前 その他	タモキシフェン5-10年 または 卵巣機能抑制+タモキシフェン または 卵巣機能抑制+エキセメスタン	引用文献[4, 5, 106]参照
閉経後 低リスク	タモキシフェン5年	
閉経後 その他	アロマターゼ阻害剤から開始し延長投与	5年以上のAI投与の有効性、安全性は根拠なし
内分泌低感受性を示すマーカーを伴う場合 (“luminal B-like”)	多くの症例では、上記の内分泌療法に加え細胞毒性化学療法	表2参照
表現型は“luminal B-like”だが細胞毒性抗がん剤 割愛可能なもの		多因子分子マーカーテストで「よし」の結果



Comment by Cliff Hudis



- The Ki67 discussion mentions “barriers to standardized assessment” but our groups’ work has shown that the results are **simply highly variable**. That is a greater issue than failure to agree on a cut-point.
- IHC FOR Ki67 IS A POORLY REPRODUCIBLE ASSAY BETWEEN/AMONG THE BEST LABS IN THE WORLD, AND SHOULD NOT BE USED TO DIRECT PATIENT CARE, **UNLESS MITCH DOWSETT DOES IT FOR EVERYONE USING JACK CUZICK’S ALGORITHM WITHIN HIS IHC4, WHICH OF COURSE IS NOT PRACTICAL.**
- IF YOU CAN AFFORD MODERN CHEMOTHERAPY, YOU CAN AFFORD A WELL-DESIGNED, ANALYTICALLY VALIDATED TEST TO DETERMINE IF THE CHEMOTHERAPY IS NEEDED.

VOLUME 29 · NUMBER 32 · NOVEMBER 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Prognostic Value of a Combined Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Ki-67, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemical Score and Comparison With the Genomic Health Recurrence Score in Early Breast Cancer

Jack Cuzick, Mitch Dowsett, Silvia Pineda, Christopher Wale, Janine Salter, Emma Quinn, Lila Zabaglo, Elizabeth Mallon, Andrew R. Green, Ian O. Ellis, Anthony Howell, Aman U. Buzdar, and John F. Forbes

See accompanying editorial on page 4219 and article on page 4279

A B S T R A C T

Conclusion

This study suggests that the amount of prognostic information contained in four widely performed IHC assays is similar to that in the GHI-RS. Additional studies are needed to determine the general applicability of the IHC4 score.

J Clin Oncol 29:4273-4278. © 2011 by American Society of Clinical Oncology

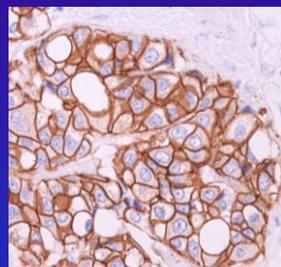
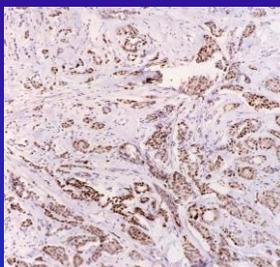
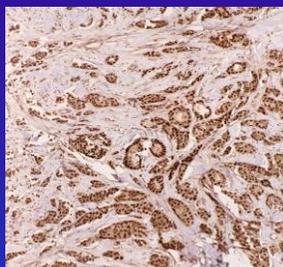
乳がんの免疫組織化学染色

ER

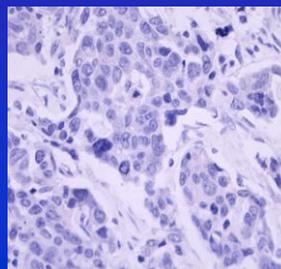
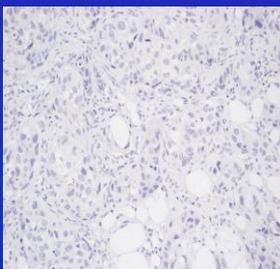
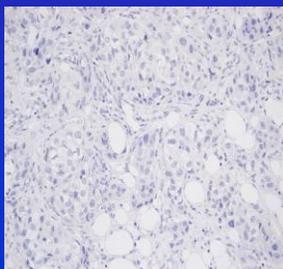
PgR

HER2

陽性



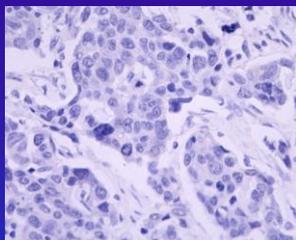
陰性



HercepTestによる免疫組織化学染色

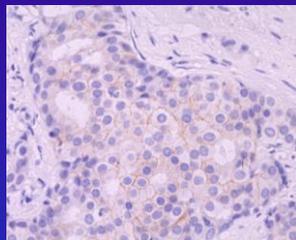
No staining
(<10% of
tumor cells)

0



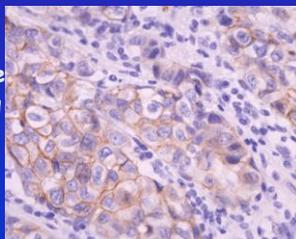
Faint perceptible
membrane staining
(>10% of
tumor cells)

1+



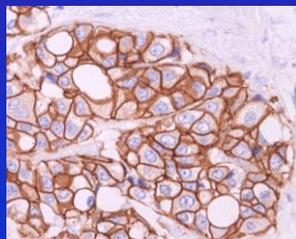
2+

Weak to moderate
membrane staining
(>10% of tumor
cells)

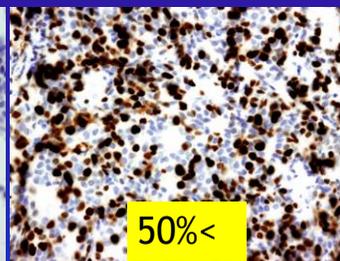
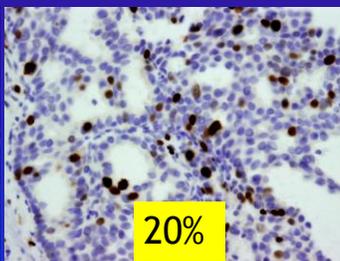
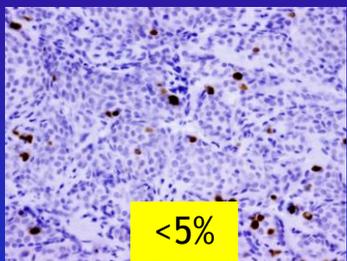


3+

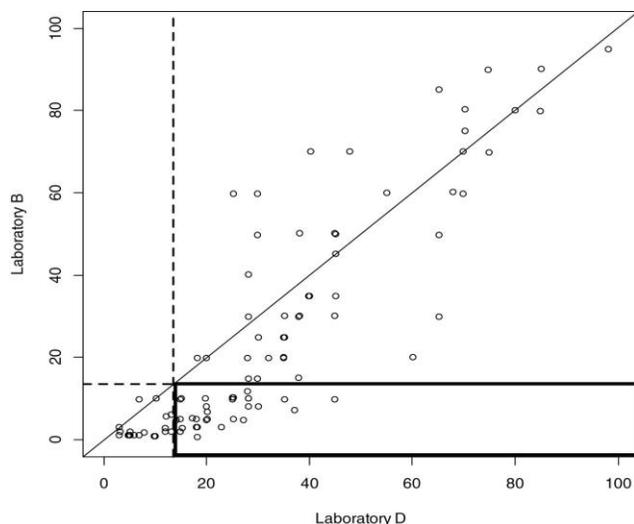
Strong complete
membrane staining
(>30% of tumor
cells)



Ki 67 Labeling Index



Degree of concordance (bolded box) between Laboratory B and Laboratory D at the St. Gallen-recommended Ki67 percentage of positively stained tumor cells cutoff of 13.5%.



Mei-Yin C. Polley et al. JNCI J Natl Cancer Inst
2013;105:1897-1906

© The Author 2013. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

JNCI

Ki-67 determination

- Extensive studies support the prognostic value of Ki-67, but clinical validation has proved difficult. While high and low values are reproducible and clinically useful, there appears to be no optimal cut point, at least to predict pCR along the continuum of Ki-67 levels. International collaboration has led to improvements in concordance of the Ki-67 scoring. Image analysis may help to reduce variability.

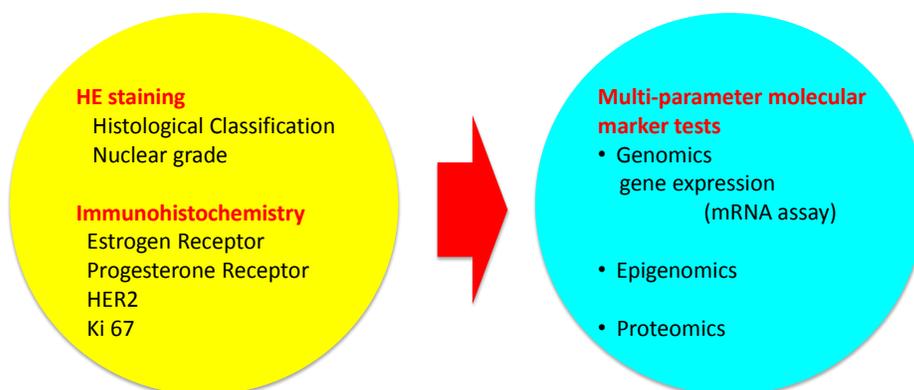
Ki-67 測定

- 多くの検討の結果、Ki-67の予後因子としての意義は確認されている。しかし、再現性、客観性、定量性は確認できておらず、単一のカットオフポイントで高・低を区分することは現状では不可能である。
- しかし、「Ki-67高値」と「Ki-67低値」の評価は、再現性があり臨床的に有用である。

妥協策： 10%以下は低値、30%以上は高値とし中間ゾーンを設定

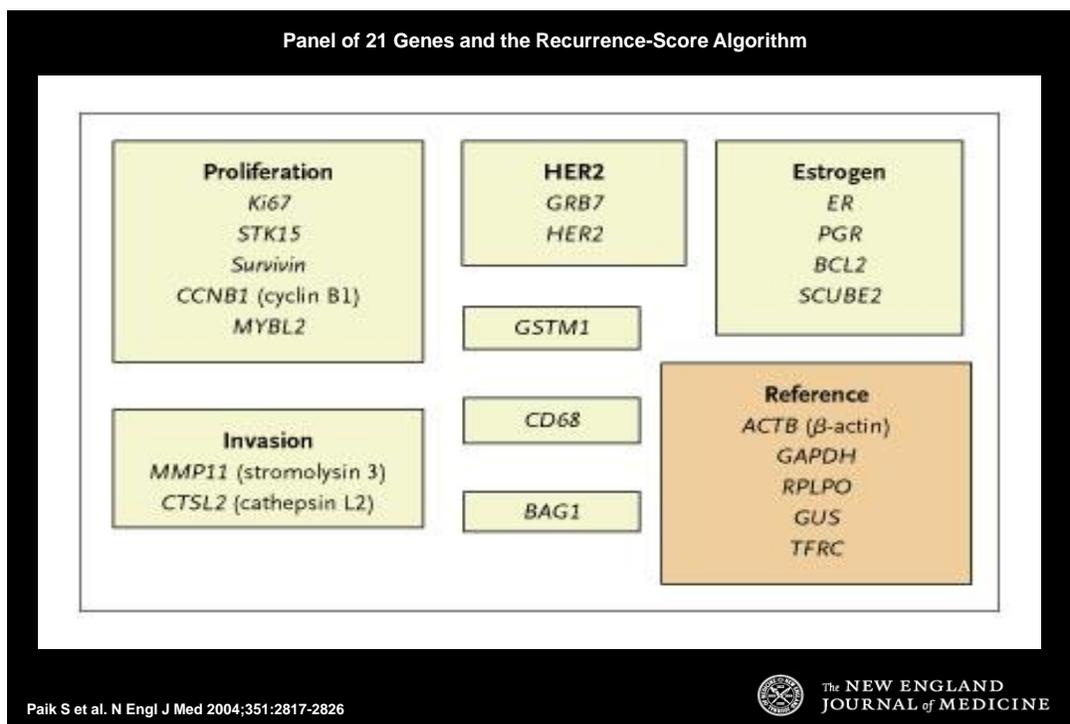
- 国際的な共同研究でばらつきを少なくする努力や、画像分析装置を用いた検討なども行われている。

Evolution and Revolution



Multi-parameter molecular markers

- The 21-gene Recurrence Score (RS) *Oncotype DX*[®]
- Amsterdam 70-gene profile *MammaPrint*[®]
- PAM50 *Prosigna*[®]
- Rotterdam 76-gene signature
- Genomic grade index (GGI)
- Breast cancer index (BCI)
- Endopredict



Proliferation

- Ki-67
- STK15
- Survivin
- Cyclin B1
- MYBL2

Invasion

- Stromelysin 3
- Cathepsin L2

HER-2

- GRB7
- HER-2

Estrogen

- ER
- PR
- Bcl2
- SCUBE2

GSTM1 **BAG1**

CD68

Reference

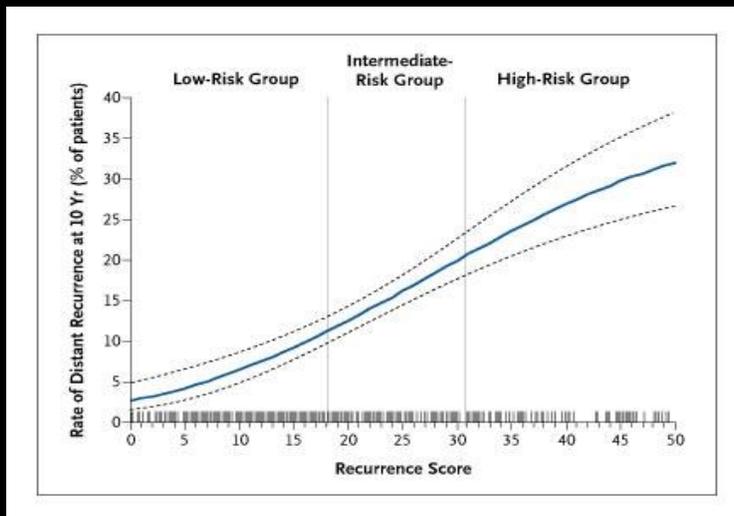
- Beta-actin
- GAPDH
- RPLPO
- GUS
- TFRC

RS = + 0.47 × HER-2 group score
 - 0.34 × ER group score
 + 1.04 × proliferation group
 + 0.10 × invasion group score
 + 0.05 × CD68
 - 0.08 × GSTM1
 - 0.07 × BAG1

Category	RS (0 – 100)
Low risk	RS < 18
Intermediate risk	RS ≥ 18 and < 31
High risk	RS ≥ 31

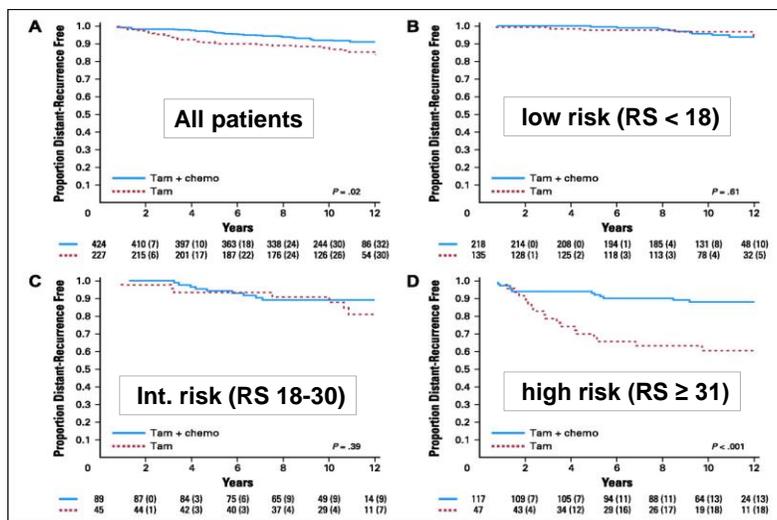
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Rate of Distant Recurrence as a Continuous Function of the Recurrence Score



Paik S et al. N Engl J Med 2004;351:2817-2826

Kaplan-Meier plots for distant recurrence comparing treatment with tamoxifen (Tam) alone versus treatment with tamoxifen plus chemotherapy (Tam + chemo).



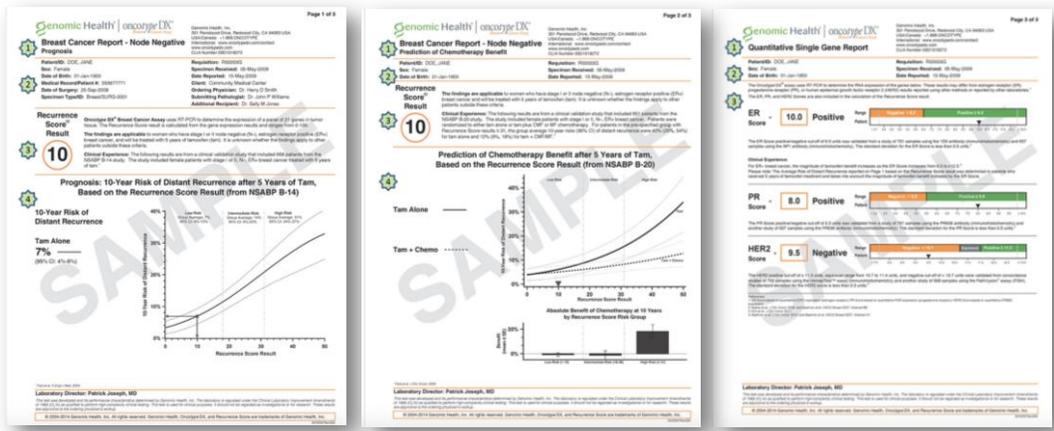
Paik S et al. JCO 2006;24:3726-3734

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

©2006 by American Society of Clinical Oncology

Oncotype Dx

- フォルマリン固定パラフィン包埋検体 (CNBも可)
- SRLが取り仕切り (1検体40万円)
- 検体を米国 GenomicHealth検査室に空輸
- 結果報告 →



Multi-parameter molecular markers

- The 21-gene Recurrence Score (RS) *Oncotype DX[®]*
- Amsterdam 70-gene profile *MammaPrint[®]*
- **PAM50** *Prosigna[®]*
- Rotterdam 76-gene signature
- Genomic grade index (GGI)
- Breast cancer index (BCI)
- Endopredict

TheScientist
EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION

News Magazine Multimedia Subjects Surveys Careers Search

Advertisement
RayBiotech
GMP & ISO Certified
Manufactured in the USA
What's new in our zoo?
Validated ELISA kits for
11 different species.
RayBiotech

The Scientist » Magazine » Features

Top 10 Innovations 2013

The Scientist's annual competition uncovered a bonanza of interesting technologies that made their way onto the market and into labs this year.

By The Scientist Staff | December 1, 2013

1 Comment Like Pin it Link this Stumble Tweet this

**TheScientist
TOP
TEN
INNOVATIONS
2013**

Despite formidable odds, this year was a good one for life science innovation. The double punch of the government-wide belt tightening, known as the sequester, and the two-week federal government shutdown deflated institutional budgets and sowed uncertainty among investors. But new and exciting products still made their way into the marketplace. And with more than 80 products submitted to this year's Top 10 Innovations contest, our expert panel of judges had the tall task of whittling the crowded field down to the very best.

The competition proved to be so tight that this year's Top 10 is actually a Top 12,

Follow The Scientist
f in t v YouTube

Advertisement
Let no sample go unconquered
Introducing all-new SuperScript® IV RT
Find out more invitrogen

Subscribe!
Print or Digital
• iPad
• Kindle
• Tablet

04 Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay

NanoString

Overtreatment in health care wastes money and can sometimes cause more harm than good. NanoString's Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay, introduced in February 2013, brings more detailed prognostics right to the clinic, with the goal of sparing breast cancer patients from overly aggressive treatments. NanoString's Prosigna assay determines a patient's risk of breast cancer recurrence by examining the gene expression profile of the patient's tumor cells. Aleix Prat, a physician and researcher at Vall d'Hebron Institute of Oncology in Barcelona, uses the score to identify patients who might do fine without chemotherapy or radiation if they've responded well to endocrine therapy.



COURTESY OF NANOSTRING

The assay is also useful in research because it can identify the true biological subtype of the tumor—the only test that can, Prat says. In addition, “it captures more biological information than the set of three to four pathology-based biomarkers currently used in the clinic.”

Brad Gray, the CEO of Seattle-based NanoString, says that other genomic tests can make similar assessments, but NanoString's technology is simple enough to be used in the clinic, rather than sent to specialized labs. One kit sells for \$2,000, but the instrument that performs the actual analysis, called the nCounter, runs about \$250,000, at least in Europe. The company plans to introduce the assay in the United States in 2014, but isn't yet saying what they'll charge US customers. “There are a lot of opportunities to continue to expand the utility of the assay,” says Gray. “We think this is the first of a menu of diagnostic tests we hope to build on this system.”

04

Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay

NanoString

医療における過剰治療は金の無駄であり、ときに便益よりも害悪をもたらす。ナノストリング社（本社：米国シアトル）が2013年2月に発売を開始したプロシグナ®「乳がん予後推測遺伝子発現解析」は、過剰な侵略的治療から乳がん患者を救うことを目指し、詳細な予後情報を臨床現場に直接もたらず検査だ。プロシグナ®は、患者のがん細胞における遺伝子発現プロフィールを調べ、スコア（点数表）を作成し乳がん再発リスクを判定する。

バルセロナの腫瘍内科医アレックス・プラットは、内分泌療法が奏効した患者が、抗がん剤治療や放射線治療が必要かどうかを、このスコアを用いて判定できる可能性を示唆した。



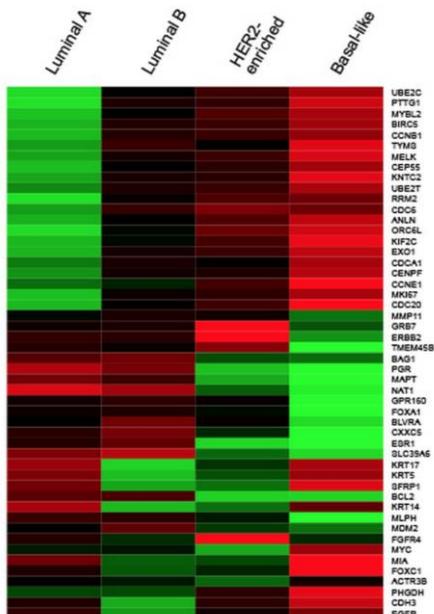
COURTESY OF NANOSTRING

この検査は、乳がんの真の生物学的サブタイプを特定できる唯一の検査であるので研究にも役立てることができる。加えて、この検査を用いることにより、現在、日常診療に使用されているER、PgR、HER2、Ki67といった病理診断によるバイオマーカーよりも多くの生物学的情報を把握することができる。

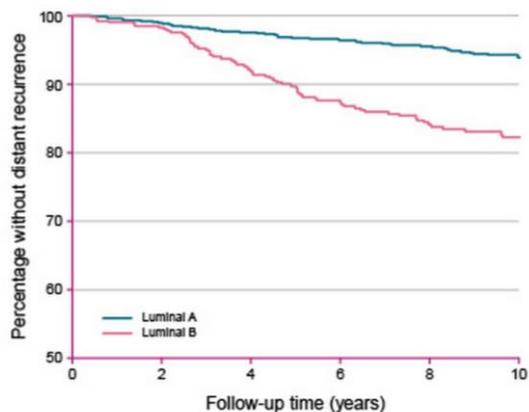
シアトルに本拠地を置くナノストリング社の最高経営責任者、ブラッド・グレイは、ほかの遺伝子検査でも同様の評価はできるかもしれないが、ナノストリング社の開発したアッセイ方法は、大変単純であるので、わざわざ献体を専門家された検査室に送らなくても診療の現場で判定が可能である。

現在、検査が行われているのは、ヨーロッパだけであるが、1献体用検査キットは\$2,000（24万円）、nCounterと呼ばれる測定機械価格は\$250,000（3000万円）である。2014年に米国へ導入予定、その価格はまだ決まっていない。今後、守備範囲を拡大していく予定である。

サブタイプをはっきり分ける遺伝子発現

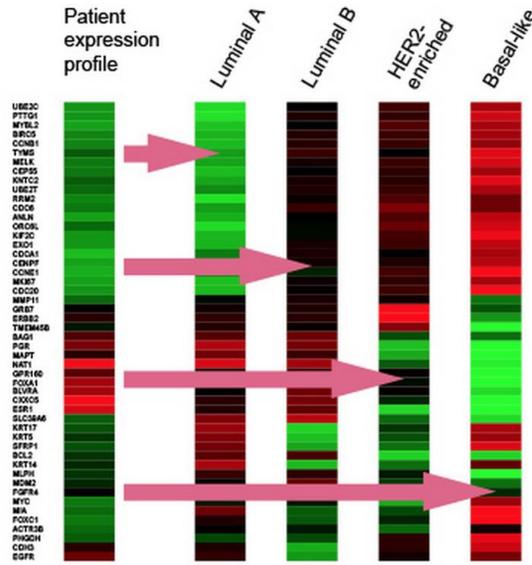


Luminal Aと Luminal Bの明確な予後の違い



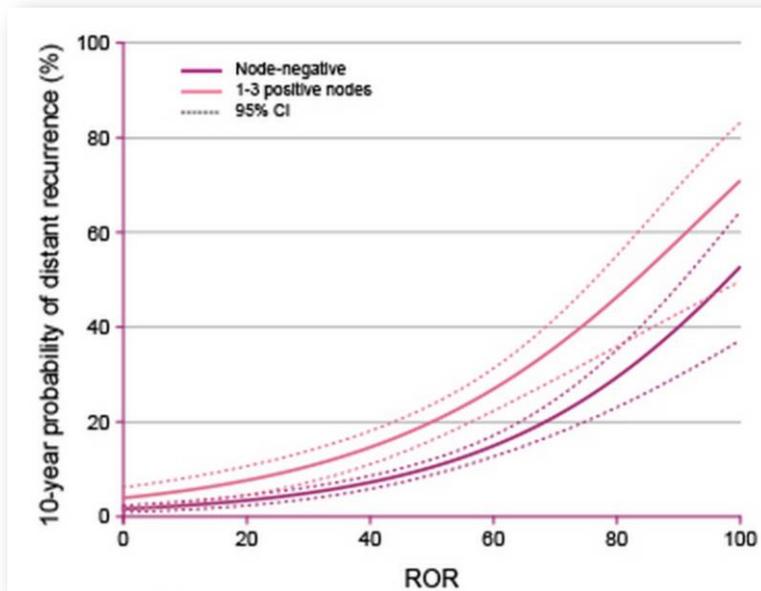
Adapted from Prosigna Package Insert, 2013.

患者検体の遺伝子発現パターンと固有サブタイプを比較

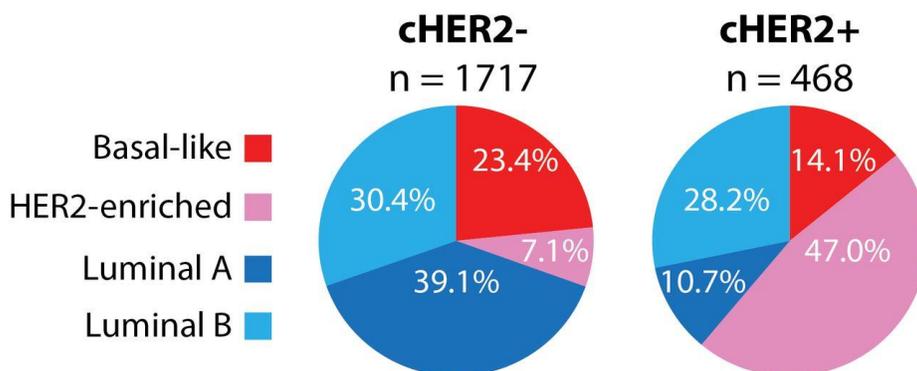


Adapted from Nielsen T et al, 2013, and Grant M et al, 2012.

10年以内の遠隔転移を ROR(Risk of Recurrence)として表示



Distribution of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer in clinical HER2 status (cHER2)-negative and cHER2+ disease in the combined the cancer genome atlas and molecular taxonomy of breast cancer international consortium dataset. cHER2 = clinical HER2 status.



Aleix Prat et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2014;106:dju152

JNCI

Prospective study of the impact of the PAM50 assay on adjuvant clinical decision-making in an unselected population of women with ER+, HER2-negative, node-negative breast cancer: a GEICAM study

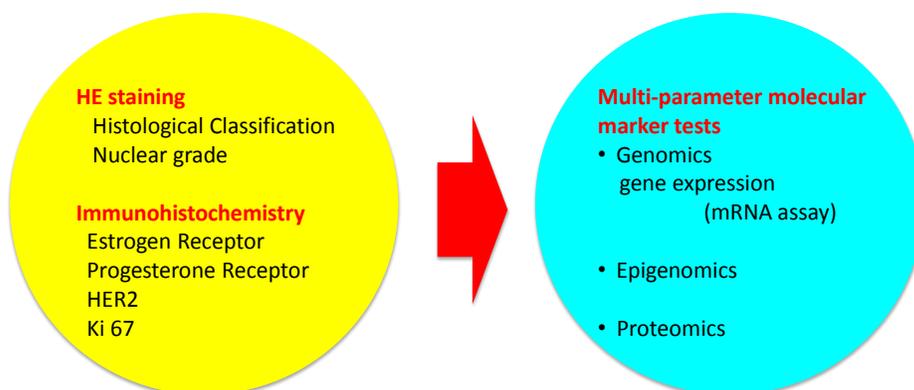
Prosigna Subtypes						
IHC Subtypes St Gallen 2013 (4)		Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER2 Enriched (%)	Basal (%)	Total
Luminal A	64 (51.6)	15 (24.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79
Luminal B	60 (48.4)	46 (75.4)	2 (66.7)	2 (100.0)	2 (100.0)	110
Triple Neg	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
Total	124	61	3	2	190	

The concordance in a comparison of Prosigna Luminal A/B [including Her2-enriched] vs IHC-Luminal A/B was 60%, with a Kappa=0.2365 (only fair agreement).

SABCS 2014



Evolution and Revolution



Evolution and Revolution



St.Gallen 2015から学んだこと

EVIDENCE + CONSENSUS = 標準治療 ?

標準治療 = 特上・上・並

Evolution and **Revolution**

