

2009年4月3日(金曜日)
日本外科学会ランチョンセミナー

St. Gallen 2009

International Conference on Primary
Therapy of Early Breast Cancer

浜松オンコロジーセンター
腫瘍内科 渡辺 亨
twatanab@oncoloplan.com

スライド
ダウンロード

<http://www.oncoloplan.com>

CASE STUDY

31才 閉経前未婚女性

- 右乳癌 T2 N0 M0 stage IIA
- 乳房温存術＋センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌, ly (-), v (-), SLN 陰性
 - t: 12×16 mm
 - grade 1
 - ER: 強陽性 (Allred Score 8)
 - PgR: 強陽性 (Allred Score 8)
 - HER2: 陰性

CASE STUDY

抗がん剤の選択は ?

1. 抗がん剤は使用しない
2. CMF 6サイクル
3. UFT 2年間内服
4. AC 4サイクル
5. AC → weekly paclitaxel (80mg/m²)
6. TC (DTX + Cyclophosphamide)

3

CASE STUDY

ホルモン剤の選択は ?

1. TAM 5年間
2. TAM 5年間 (生理が復活したらLH-RH agonist追加)
3. TAM 5年間+LH-RH agonist 2年
4. TAM 5年間+LH-RH agonist 5年
5. AI 5年間+LH-RH agonist 5年

4

Primary Therapy of Early Breast Cancer

回	開催年	参加者数	文献
1	1978	79	
2	1984	225	JAMA 254: 3461, 1985
3	1988	540	JNCI 80: 471, 1988
4	1992	820	JNCI 84:1479, 1992
5	1995	1250	JNCI 87:1441, 1995
6	1998	1800	JNCI 90:1601, 1998
7	2001	2500	J Clin Oncol 2001;19:3817-3827
8	2003	3100	J Clin Oncol 2003;21:3357-3365
9	2005	4100	Annals of Oncology
10	2007	4700	Annals of Oncology
11	2009	5000<	

Primary Therapy of Early Breast Cancer

回	開催年	おもな改訂ポイント
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
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

Thresholds for Therapies: Highlights of the International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009

Aron Goldhirsch M.D., James N. Ingle M.D., Richard D. Gelber Ph.D., Alan S. Coates M.D., Beat Thürlimann M.D., Hans-Jörg Senn M.D. and Panel Members*

*(See Appendix for Members of the Panel)

Correspondence: → Aron Goldhirsch M.D.
→ International Breast Cancer Study Group,
→ European Institute of Oncology
→ Via Ripamonti 435
→ 20141 Milan
→ Italy
→ e-mail: aron.goldhirsch@ibcs.org

「Category に分類する」

という考え方から

「Threshold を設定する」

という考え方へ

10th International Conference on Primary Therapy of Breast Cancer (2007)

低リスク

- 腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてを充たす症例
 - 病学的腫瘍径2cm以下
 - グレード 1
 - 腫瘍周囲の**広域な**脈管浸潤がない
 - HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない
 - ER and/or PgR **発現あり**
 - 年齢 35才以上

中間リスク

- 腋窩リンパ節転移陰性で以下の一つ以上を充たす症例
 - 病学的腫瘍径2cmを超える
 - グレード 2,3
 - 腫瘍周囲の**広域な**脈管浸潤がある
 - HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある
 - ER and PgR **発現なし**
 - 年齢 35才未満

高リスク

- 腋窩リンパ節転移1-3個陽性
 - ER and/or PgR **発現あり** かつ HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない
- 腋窩リンパ節転移1-3個陽性
 - ER and PgR **発現なし**、または HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある
- 腋窩リンパ節転移4個以上

Treatment Threshold (治療閾値) の考え方

ターゲット治療では：

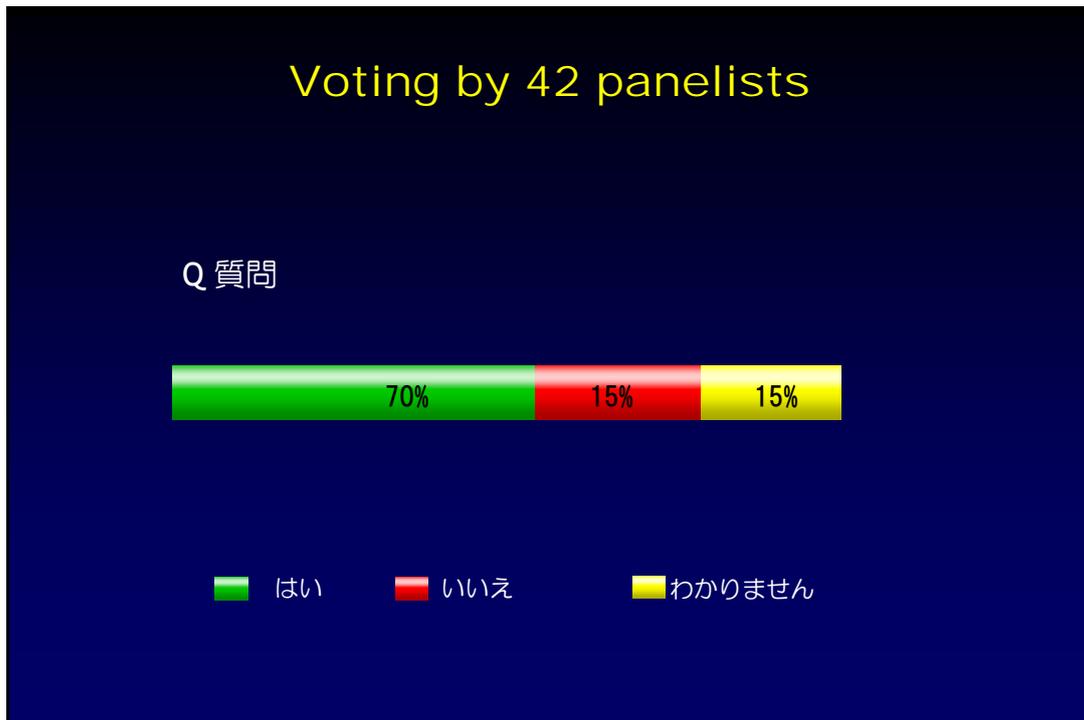
Estrogen Receptor陽性細胞が〇〇%以上ならば内分泌療法を行う。

HER2強陽性細胞が〇〇%以上ならば抗HER2療法を行う。

ノン・ターゲット治療では：

予後因子が〇〇以上ならば細胞毒性抗がん剤を使用する。

1. HER2陽性症例の場合：抗HER2療法に加えて・・・
2. Triple Negative の場合：ケモしかない どんなケモかは???
3. ER陽性、HER2陰性の場合：内分泌療法に加えて・・・



ホルモン受容体評価

Q. Allred scoreは染色割合判定法よりも望ましいか？



Q. Allred scoreを使用すべきか？



Q. 染色割合判定結果を検査報告に含めるべきか？



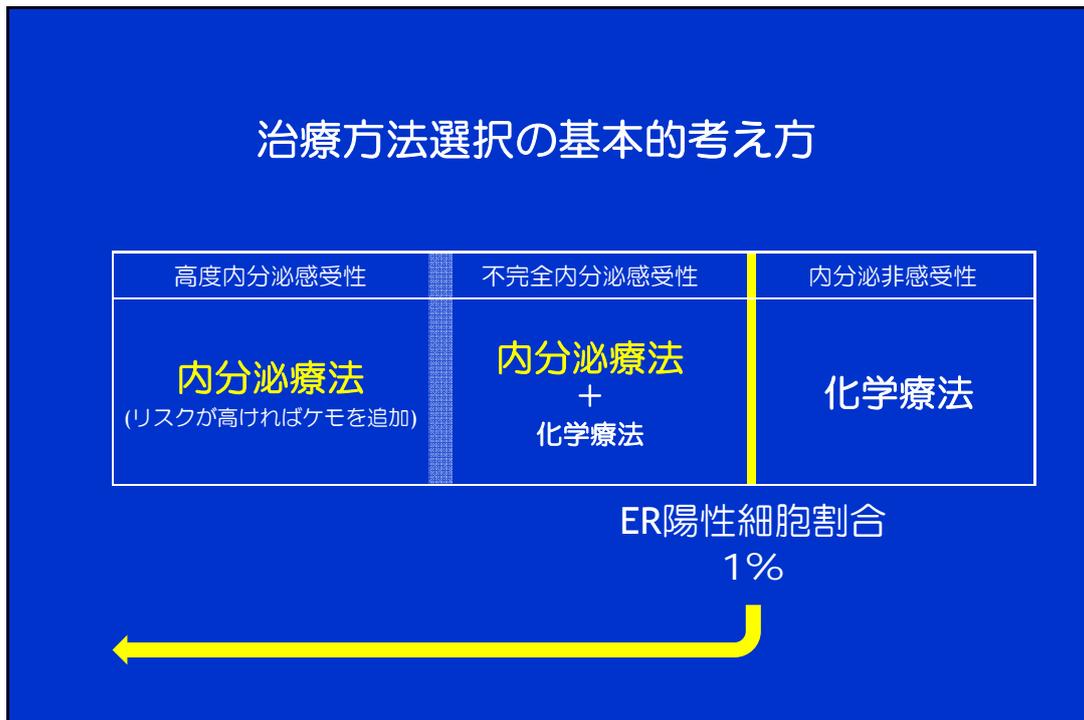
■ はい
 ■ いいえ
 ■ わかりません

ホルモン受容体評価

Q. 内分泌非反応性の境界値はどこか？



■ <10%
 ■ 1%
 ■ わかりません



Treatment Threshold

治療種別	適応	コメント
内分泌療法	ER 陽性細胞の割合が1%以上	ER陰性, PgR陽性というのはおそらくアーチファクトである

コンセンサスカンファレンスの結果

- 閉経後内分泌療法の使い方



閉経後乳がんの内分泌療法 (1)

AIは標準的術後内分泌療法に含まれるか？



閉経後乳がんの内分泌療法 (2)

患者によってはタモキシフェン単独治療が妥当であると考えられる場合があるか？



■ はい ■ いいえ ■ わかりません

閉経後乳がんの内分泌療法 (3)

AIの使用を考える際、最初からAIを使うか、TAMからのスイッチでいくか？



■ 最初から ■ TAMからのスイッチ ■ わかりません

閉経後乳がんの内分泌療法 (4)

AIの投与期間は5年か？



■ はい ■ いいえ ■ わかりません

閉経後乳がんの内分泌療法 (5)

AIにするかタモキシフェンにするかを選択する際、リンパ節転移の有無、Ki67などの生物学的特性を考慮すべきか？



■ はい ■ いいえ ■ わかりません

閉経後乳がんの内分泌療法 (6)

HER2陽性の場合、タモキシフェンよりもAIを選択するか？



■ はい ■ いいえ ■ わかりません

閉経後乳がんの内分泌療法 (7)

HER2陽性の場合、内分泌療法に化学療法を加えるか？



■ はい ■ いいえ ■ わかりません

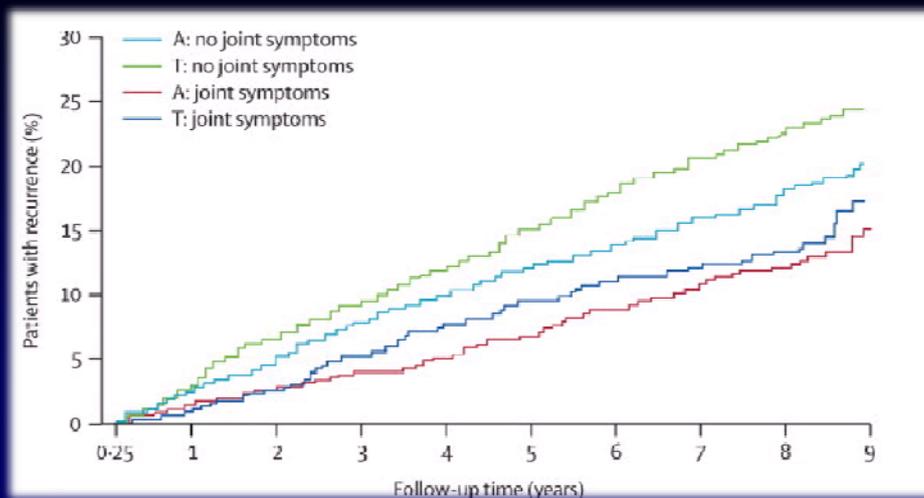
閉経後乳がんの内分泌療法 (8)

関節痛、ホットフラッシュなどの副作用は、術後内分泌療法の効果予測因子とみなすべきか？



■ はい
 ■ いいえ
 ■ わかりません

Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial



Cuzick J, et al. Lancet Oncol. 2008;9(12):1143-8.

閉経後乳がんの内分泌療法 (9)
- 術前療法 -

高度内分泌反応性閉経後症例では
術前内分泌療法(単独)は妥当か?

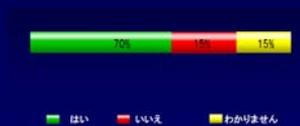


その場合の投与期間はどれぐらいが妥当か?



コンセンサスカンファレンスの結果

● 抗HER2療法適応の閾値



HER2

Q. 抗HER2療法の適応を決定する際、HER2タンパクの高度、細胞膜全周性染色陽性細胞の割合はどこに設定するか？



10% 30% わかりません

VOLUME 25 · NUMBER 1 · JANUARY 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer

Antonio C. Wolff, M. Elizabeth H. Hammond, Jared N. Schwartz, Karen L. Hagerly, D. Craig Allred, Richard J. Cote, Mitchell Dowsett, Patrick L. Fitzgibbons, Wedad M. Hanna, Amy Langer, Lisa M. McShane, Soonmyung Paik, Mark D. Pegram, Edith A. Perez, Michael F. Press, Anthony Rhodes, Catharine Sturgeon, Sheila E. Taube, Raymond Tubbs, Gail H. Vance, Marc van de Vijver, Thomas M. Wheeler, and Daniel F. Hayes

A B S T R A C T

Purpose

To develop a guideline to improve the accuracy of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) testing in invasive breast cancer and its utility as a predictive marker.

Methods

The American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists convened an expert panel, which conducted a systematic review of the literature and developed recommendations for optimal HER2 testing performance. The guideline was reviewed by selected experts and approved by the board of directors for both organizations.

From the American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; and the College of American Pathologists, Northfield, IL.

Submitted September 20, 2006; accepted September 27, 2006; published online ahead of print at www.jco.org on December 11, 2006.

Antonio C. Wolff, M. Elizabeth H. Hammond, Jared N. Schwartz, and Daniel F. Hayes are American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Expert Panel co-chairs.

J Clin Oncol, Vol 25, No 1 (January 1), 2007: pp. 118-145

Treatment Threshold

治療種別	適応	コメント
内分泌療法	ER 陽性細胞の割合が1%以上	ER陰性, PgR陽性というのはおそらくアーチファクトである
抗HER2療法	ASCO/CAP ガイドラインに準じ ・ IHC：強く全周性の染色陽性細胞が30%以上 ・ FISH 2.2x 以上	おそらく臨床試験で使用された陽性の定義を使用する

Treatment Threshold（治療閾値）の考え方

ターゲット治療では：

Estrogen Receptor陽性細胞が1%以上ならば内分泌療法を行う。

HER2強陽性細胞が30%以上ならば抗HER2療法を行う。

ノン・ターゲット治療では：

予後因子が〇〇以上ならば細胞毒性抗がん剤（ケモ）を使用する。

1. HER2陽性症例の場合：抗HER2療法に加えて・・・
2. Triple Negative の場合：ケモしかない どんなケモ???
3. ER陽性、HER2陰性の場合：内分泌療法に加えて・・・

Treatment Threshold

治療種別	適応	コメント
内分泌療法	ER 陽性細胞が 1%以上	ER陰性, PgR陽性というのはおそらくアーチファクトである
抗HER2療法	ASCO/CAP ガイドラインに準じ ・ IHC : 強く全周性の染色陽性細胞が 30% 以上 ・ FISH 2.2x 以上	おそらく臨床試験で使用された陽性の定義を使用する
化学療法		
A. HER2陽性 (+抗HER2療法)	臨床試験エビデンスはトラスツマブ使用は化学療法併用に限定	ER強陽性、HER2陽性で化学療法非併用は理屈はわかるが根拠なし
B. Triple Negative Disease	ほとんどの患者	他に選択肢はない。 リスクに応じた十分な治療
C. ER陽性、HER2陰性 (+内分泌療法)	リスクに応じて決定	☞ リスク分布を考慮

ER陽性症例において化学療法の追加を決定する際に考慮する因子

	内分泌療法+化学療法	内分泌療法
	グレード 3	グレード 1
☞ 増殖指標 (Ki67, MI)が高い	増殖指標は中ぐらい	増殖指標が低い
ER、PgR陽性割合が低い		ER、PgR陽性割合が高い
腋窩リンパ節転移 4 個以上	腋窩リンパ節転移 1-3 個	腋窩リンパ節転移陰性
広汎な腫瘍周囲の脈管浸潤		腫瘍周囲の脈管浸潤なし
pT > 5cm	pT 2.1 -	pT ≤ 2cm
Patient preference to use all available treatments		Patient preference to avoid side effects

Ki67

Q. 予後を評価する上で、増殖指標の検討をすべきか？



Q. Ki-67は増殖指標として妥当か？



Q. Ki-67はホルモン療法を選択する際に用いるべきか？



Q. Ki-67高値(20%以上)は不完全内分泌反応性症例のリスク因子か？



Proliferation assessment with Ki-67

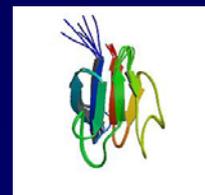
Ki-67

活発に増殖する細胞核に多く存在するタンパク。増殖の指標と考えられている。MIB-1抗体を用いた免疫組織化学染色によりKi-67陽性細胞の割合(the Ki-67 labeling index)は、各種がんの増殖活性と相関する。

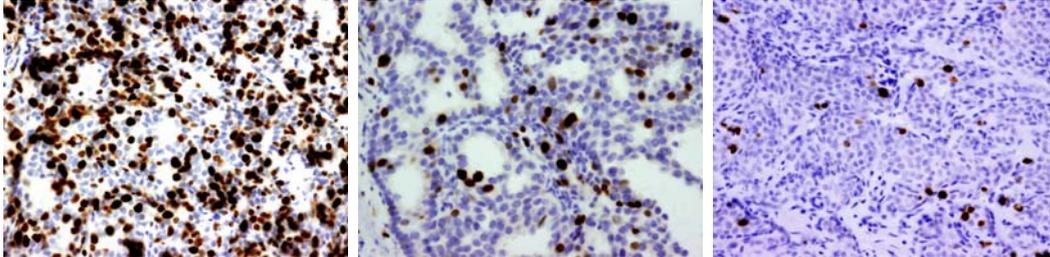
最近の研究で、その意義が評価されている。

Dowsett M et al. J Natl Cancer Inst 2007;99:167-70.

Viale G et al. J Clin Oncol 2008;26:5569-75.



Ki 67 Labeling Index



50%+

20%

<5%

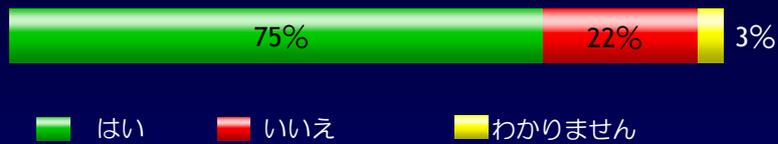
37

ER陽性症例において化学療法の追加 を決定する際に考慮する因子

内分泌療法+化学療法		内分泌療法
グレード 3	グレード 2	グレード 1
増殖指標 (Ki67, MI)が高い	増殖指標は中ぐらい	増殖指標が低い
ER、PgR陽性割合が低い		ER、PgR陽性割合が高い
腋窩リンパ節転移 4 個以上	腋窩リンパ節転移 1-3 個	腋窩リンパ節転移陰性
広汎な腫瘍周囲の脈管浸潤		腫瘍周囲の脈管浸潤なし
pT > 5cm	pT 2.1 -	pT ≤ 2cm
Patient preference to use all available treatments		Patient preference to avoid side effects

ホルモン受容体評価

Q. 高度内分泌反応性の基準をER/PgR陽性割合50%以上とすべきか？



はい

いいえ

わかりません

St.Gallen 2007以来の 治療方法選択の基本的考え方

高度内分泌感受性	不完全内分泌感受性	内分泌非感受性
内分泌療法	内分泌療法 + 化学療法	化学療法

↑
50%

ER陽性細胞割合
1%



Treatment Threshold

治療種別	適応	コメント
内分泌療法	ER 陽性細胞が 1 % 以上	ER陰性、PgR陽性というのはおそらくアーチファクトである
抗HER2療法	ASCO/GAP ガイドラインに準じ ・ IHC : 強く全周性の染色陽性細胞が30% 以上 ・ FISH 2. 2x 以上	おそらく臨床試験で使用された陽性の定義を使用する
化学療法		
A. HER2陽性 (+抗HER2療法)	臨床試験のエビデンスはトラスツズマブは化学療法併用に限定	ER強陽性、HER2陽性で化学療法非併用は理屈はわかるが根拠なし
B. Triple Negative Disease	ほとんどの患者	他に選択肢はない。リスクに応じて十分な治療
C. ER陽性、HER2陰性 (+内分泌療法)	リスクに応じて決定	☞ リスク分布を考慮

ER陽性症例において化学療法の追加を決定する際に考慮する因子

内分泌療法+化学療法		内分泌療法
グレード 3	グレード 2	グレード 1
増殖指標 (Ki67, MI)が高い	増殖指標は中ぐらい	増殖指標が低い
ER、PgR陽性割合が低い		ER、PgR陽性割合が高い
腋窩リンパ節転移 4 個以上	腋窩リンパ節転移 1-3 個	腋窩リンパ節転移陰性
広汎な腫瘍周囲の脈管浸潤		腫瘍周囲の脈管浸潤なし
pT > 5cm	pT 2.1 -	pT ≤ 2cm
Patient preference to use all available treatments		Patient preference to avoid side effects

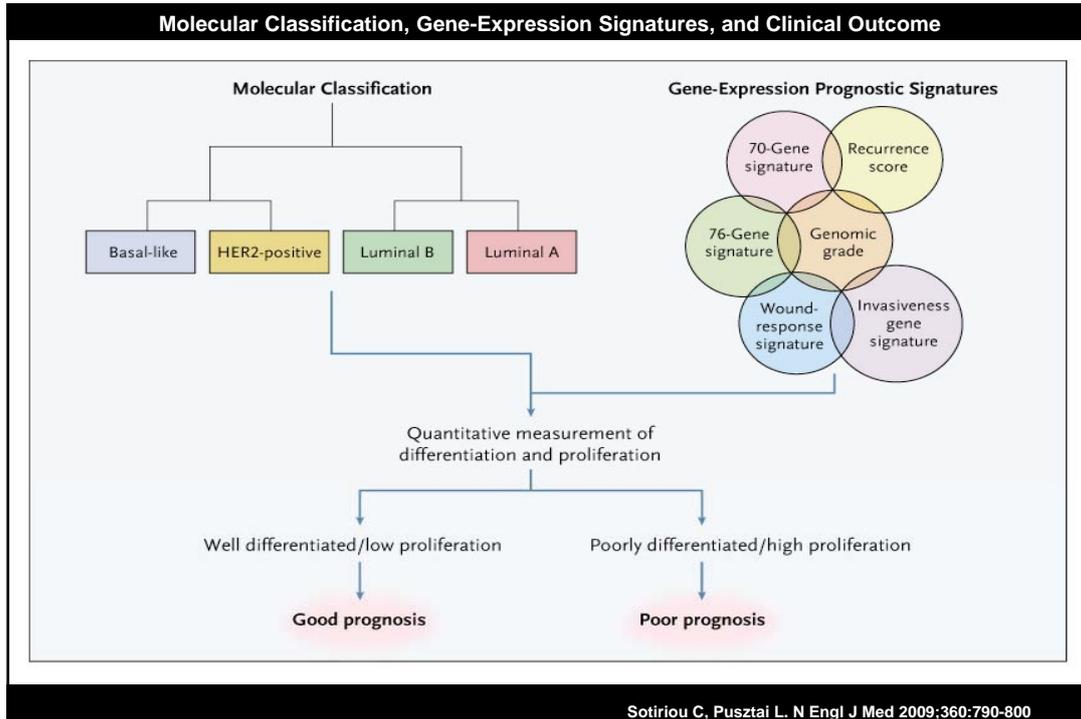


Table 1. Commercially Available Genomic Assays for the Prediction of Clinical Outcome in Patients with Breast Cancer.*

Variable	MammaPrint	Oncotype DX	Theros	MapQuant Dx
Provider	Agendia	Genomic Health	Biotheranostics	Ipsogen
Type of assay	70-Gene assay	21-Gene recurrence score	2-Gene ratio of HOXB13 to IL17R (H/I) and molecular-grade index	Genomic grade
Type of tissue sample	Fresh or frozen	Formalin-fixed, paraffin-embedded	Formalin-fixed, paraffin-embedded	Fresh or frozen
Technique	DNA microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	DNA microarrays
Centrally certified laboratory†	Yes	Yes	Yes	Yes
Indication	To aid in prognostic prediction in patients <61 yr of age with stage I or II, node-negative disease with a tumor size of ≤5 cm	To predict the risk of recurrence in patients with ER-positive, node-negative disease treated with tamoxifen; to identify patients with a low risk of recurrence who may not need adjuvant chemotherapy	To stratify ER-positive patients into groups with a predicted low risk or high risk of recurrence and a predicted good or poor response to endocrine therapy	To re-stratify grade 2 tumors into low-risk grade 1 or high-risk grade 3 tumors, specifically for invasive, primary, ER-positive grade 2 tumors
Level of evidence (I–V)‡	III	II	III	III
FDA clearance	Yes	No	No	No
Availability	Europe and United States	Europe and United States	United States	Europe

* ER denotes estrogen receptor, FDA Food and Drug Administration, and Q-RT-PCR quantitative reverse-transcriptase–polymerase chain reaction.
 † Laboratories were certified according to the criteria of the Clinical Laboratory Improvement Amendments or by the International Organization for Standardization.
 ‡ Levels of evidence are measured on a scale ranging from I (strongest) to V (weakest).⁵⁴

Sotiriou C, Pusztai L. N Engl J Med 2009;360:790-800

Multigene assay

Q. 多遺伝子解析を用いた評価方法を従来の組織病理検査を補完する目的で使用することは妥当か？



専門家パネルは、もし容易に使用できるなら、ER陽性患者に内分泌療法に化学療法を追加するかどうかの決定に、従来の組織病理学的な検査方法に加え、正当性が確認された分子遺伝学的手法を用いた評価方法を使用することを承認する。

この件に関する2007年の記載

本パネルではOncotype Dx™などの分子レベルのツールやMammaPrint™による遺伝子発現プロファイリングはリスク分類法として十分に確立されていないとみなした。これらの2つの方法は、プロスペクティブな臨床試験において現在検証中である。

CASE STUDY**31才 閉経前未婚女性**

- 右乳癌 T2 N0 M0 stage IIA
- 乳房温存術＋センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌, ly (-), v (-), SLN 陰性
 - t: 12×16 mm
 - grade 1
 - ER: 強陽性 (Allred Score 8)
 - PgR: 強陽性 (Allred Score 8)
 - HER2: 陰性

47

おわりに

乳がんの初期治療として

- 手術
- 放射線
- 標的薬物療法（内分泌療法、抗HER2療法）
- 非標的薬物療法（化学療法）

を必要な患者に必要なだけ実施し

患者に不要な苦痛を与えないことが重要である。

それには臨床的に意義のあるリサーチが必要であることは言うまでもない。

48