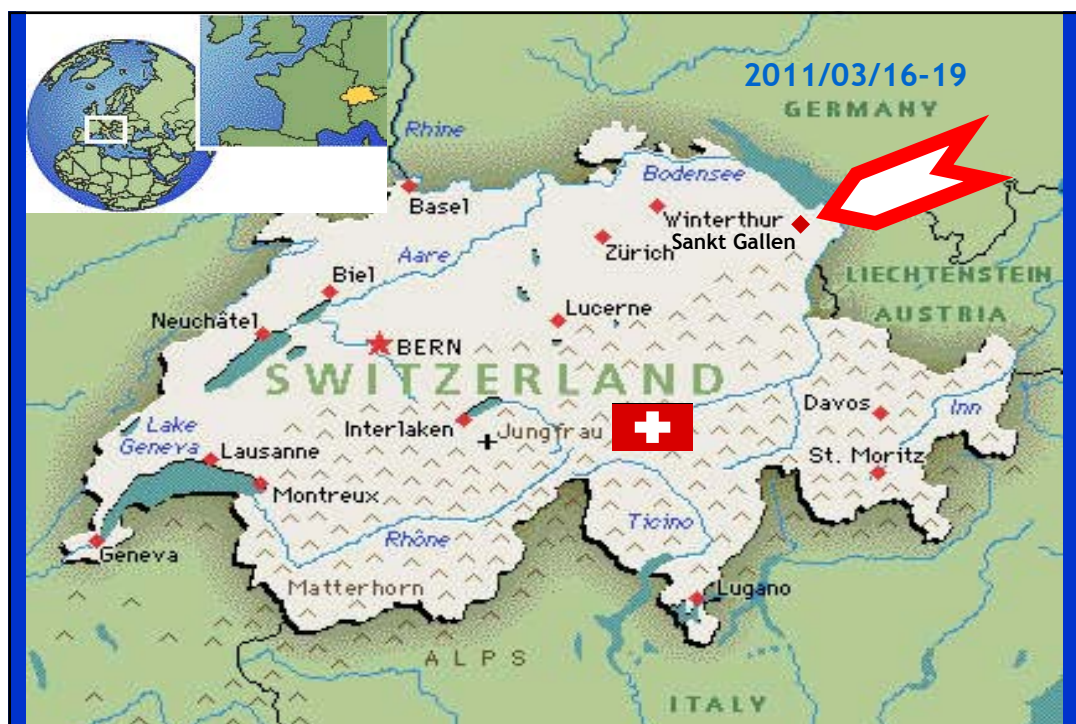




Sankt Gallen International Conference

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
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

GOAL and CONSIDERATION

GOAL : 早期乳癌患者の治療選択を正しく行う

CONSIDER:

1. 乳癌の特性

- 生物学 : ER PgR HER2 Gene expression など ← **今**
- 解剖学 : tumor node metastasis ← **昔**

2. 患者の特性

- 閉経状態、臓器機能、年齢、既往歴、合併症、遺伝的素因など

3. 治療のリスク

4. 患者の意向、選択

乳癌のリスク分類と治療選択 St.Gallen 1995

	n0 minimal-low risk	n0 good risk	n0 high risk	node positive
リンパ節転移	陰性			陽性
腫瘍サイズ	<1cm	1-2 cm	2cm <	
ER	陽性	陽性	陰性	
グレード	1	1-2	2-3	
年齢	35才以上			
	すべてをみだす		いずれかひとつ	



治療	なし	TAM OA	TAM OA chemo	TAM OA Chemo
----	----	--------	-----------------	-----------------

Goldhirsch A, et al J Natl Cancer Inst 1995;87:1441

Selection of Breast Cancer Treatment 1995



乳癌の24病型分類と治療選択 St.Gallen 2007

Node negative and **at least one**
of the following features:

pT>2 cm, Grade 2-3,
vascular invasion, HER2(+),
ER and PgR absent,
Age <35 years

1-3 nodes positive AND
ER and/or PgR expressed and
HER2(-)

responsive and post	HER2 positive					non-responsive pre and post
	highly responsive		incompletely responsive			
	pre	post	pre	post		
C	C → E + Tr	C → E + Tr	C → E + Tr	C → E + Tr	C + Tr	
C	C → E + Tr	C → E + Tr	C → E + Tr	C → E + Tr	C + Tr	
C	C → E + Tr	C → E + Tr	C → E + Tr	C → E + Tr	C + Tr	

Goldhirsch A et al. Ann Oncol 2007;18:1133

治療閾値 2009

治療種別	適応	コメント
内分泌療法	ER 陽性細胞が わずかでもあれば実施	ER陰性, PgR陽性はおそらく アーチファクトである
抗HER2療法	ASCO/CAP ガイドライン準拠 • IHC : 全周性染色陽性細胞>30% • FISH 2.2x 以上	臨床試験で使用された陽性の定義を 使用してもよい
化学療法		
A. HER2陽性疾患 (+抗HER2療法)	臨床試験エビデンスでは トラスツズマブ使用は 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	ほとんどの患者で実施	他に選択肢はない。 リスクに応じた十分な治療
C. ER(+),HER2(-)疾患 (+内分泌療法)	リスクに応じて実施	リスク閾値

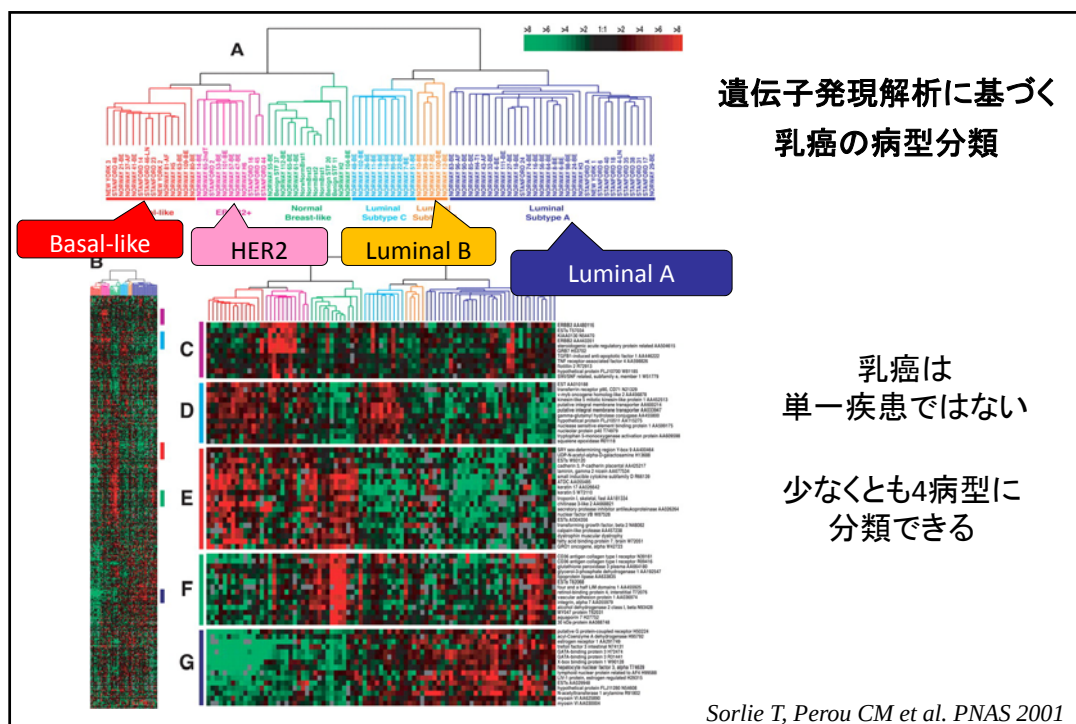
ホルモン感受性乳癌に対する化学療法追加の閾値(2009)

	化学療法追加		内分泌療法単独
グレード	3	2	1
増殖指標 (Ki67)	高い	中程度	低い
ER, PgR陽性割合	低い		高い
腋窩リンパ節転移	Luminal B 1-3 個 Luminal A		
腫瘍同出臓器浸潤	広汎		なし
病理学的浸潤径	> 5cm	2.1 - 5.0 cm	≤ 2cm
患者の意向	利用可能な治療希望		化療の副作用は避けたい
遺伝子発現解析	高スコア		低スコア

St.Gallen 2011のポイント

① 病型分類 と Shorthand (速記記号)

② 病型別治療選択



乳がんのサブタイプ

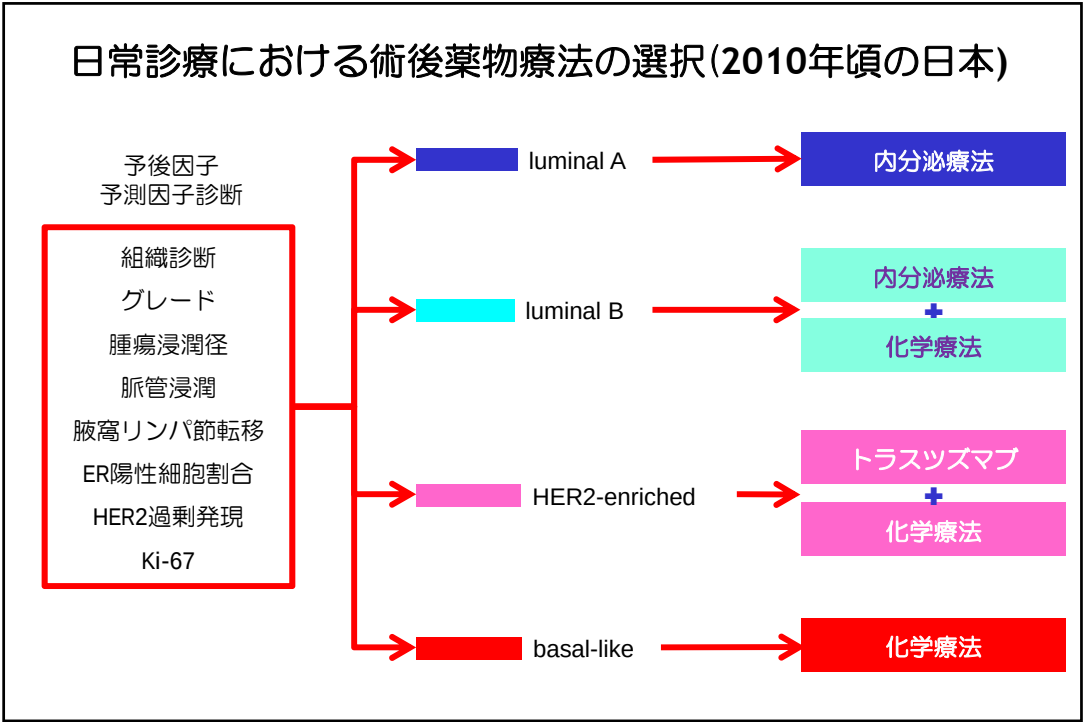
Luminal A

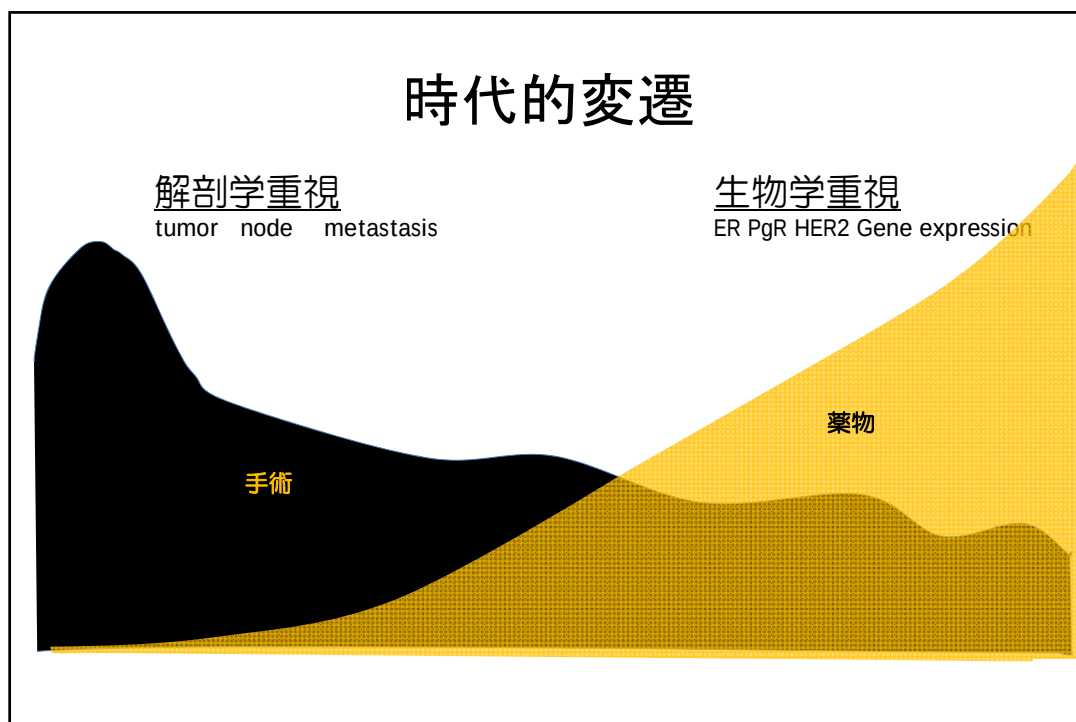
Luminal B

HER2-rich

Basal-like

特殊型

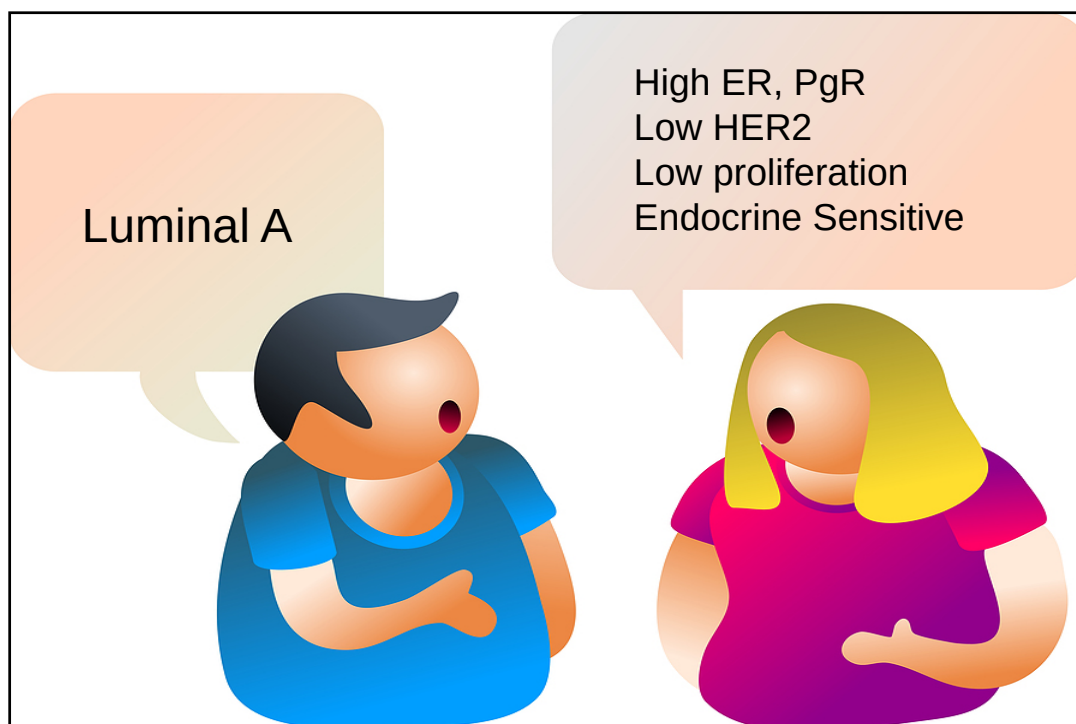
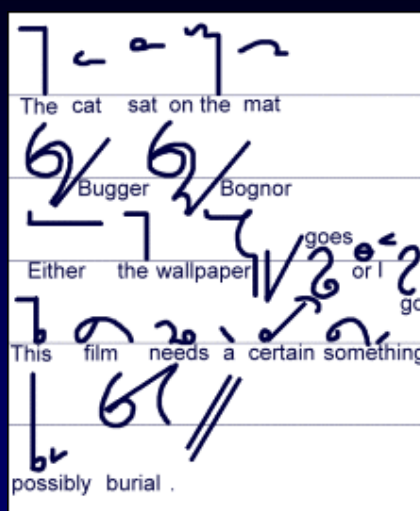


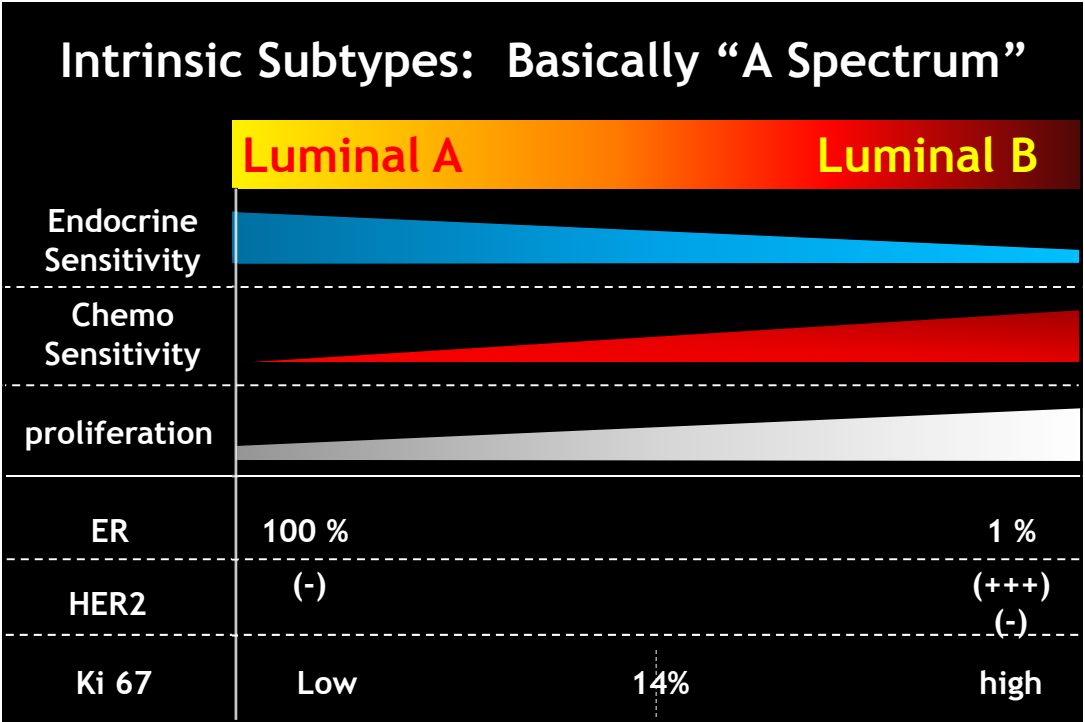
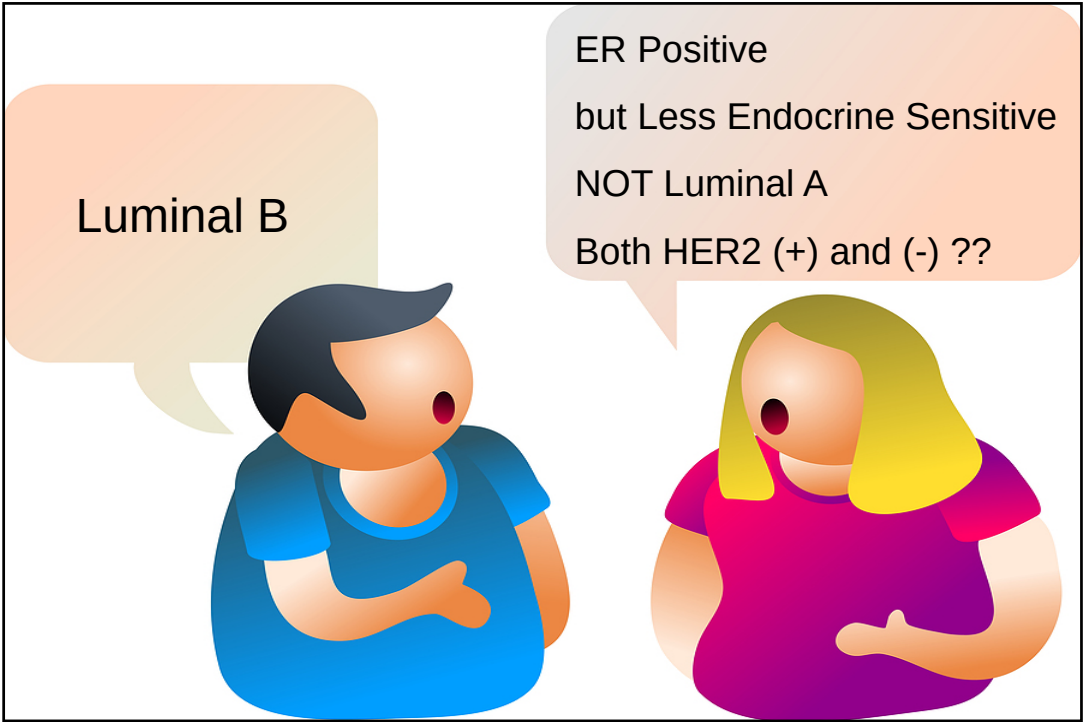


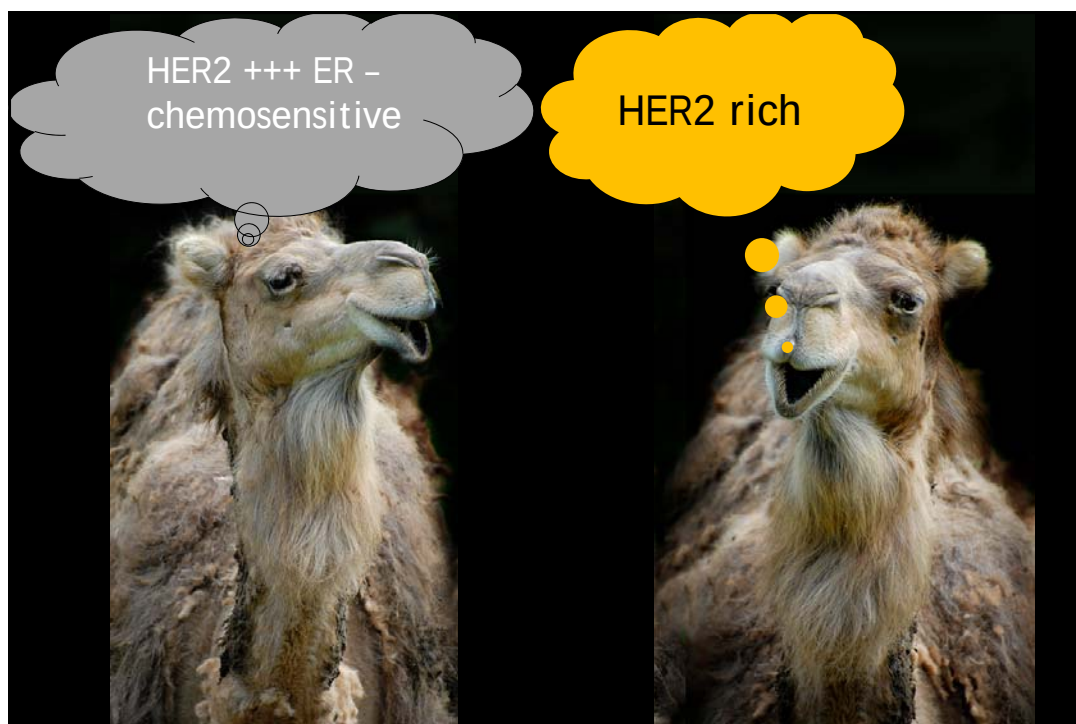
St.Gallen 2011のポイント

- SHORTHAND (速記記号)
- 病型別治療

Shorthand







乳がんのサブタイプ St.Gallen 2011

- Luminal A
- Luminal B
 - HER2 negative
 - HER2 positive
- HER2-rich
- Basal-like
- 特殊型

乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal A	Luminal A ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 低値(<14%)	ER, PgRの陽性割合にはあまりこだわらない Ki-67のcut-pointはPAM50 intrinsic subtypeとの比較に基づき決定 Ki-67染色の地域精度管理が重要
Luminal B	Luminal B(HER2陰性) ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 高値 Luminal B(HER2陽性) ER and/or PgR 陽性 HER2 過剰発現・増幅あり Ki-67 低-高	もし信頼できるKi-67測定ができない場合にはグレードなどの増殖指標を用いてLuminal AとluminalB(HER2陰性)を識別してもよい
Erb-B2過剰発現	HER2陽性(non luminal) HER2 過剰発現・増幅あり ER PgR 陰性	
Basal like	Triple negative(ductal) ER and PgR 陰性 HER2 陰性	Triple negativeとBasal likeの約80%が一致するが、Triple negativeは髄様癌や腺様のう胞癌などの特殊形の一部も含む 真のBasal likeの鑑別に基底細胞のセラチンを染色する方法があるが、再現性が乏しく一般化はできない



Subtypeにより推奨される全身治療		
Subtype	治療	メモ
Luminal A	内分泌療法単独	化学療法併用はほとんど必要としない (例外:リンパ節転移多数の場合)
Luminal B(HER2陰性)	化学療法 + ホルモン療法	化学療法の適応と内容は内分泌感受性、再発リスク と患者の希望によって選択
Luminal B(HER2陽性)	化学療法 + 抗HER2療法 + ホルモン療法	この群で化学療法を省略できるというdataはない。
HER2陽性(non luminal)	化学療法 + 抗HER2療法	低リスク(例:pT1a)は薬物療法なしで 経過観察もありうる
Triple negative(ductal)	化学療法	
特殊型 A. ホルモン反応型 B. ホルモン非反応型	ホルモン療法 化学療法	A. 管状癌、粘液癌、篩状癌 B. アポクリン癌、髄様癌、腺様のう胞癌、化成癌 髄様癌や腺様のう胞癌はリンパ節陰性なら化学療法 は必要ないだろう

4症例の検討



1. サブタイプを決めよう
2. 治療計画を立てよう
3. 個別調整を考えよう
 1. 生物学的特性
 2. 形態学的特性
 3. 患者の特性
 4. 患者の希望
 5. その他

症例 1

57歳 閉経後

しこり自覚

左C領域 T=3cm T2N0M0: Stage IIA

CNB：浸潤性乳管癌（充実腺管癌）

ER (+:40 %), PgR (+ : 40 %), HER2 (-)

Ki67：8% 核異型度：2

【術前カンファレンス】

外科：Bt+ Axを提案

患者の意向：温存希望

症例 1

病型分類は？

治療選択

- 術前治療 → 手術
化学療法
内分泌療法

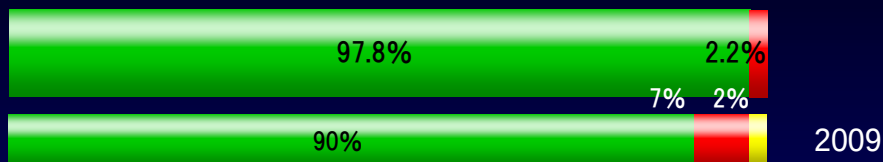
- 手術 → 術後治療
化学療法
内分泌療法

乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal A	Luminal A ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 低値(<14%)	ER, PgRの陽性割合にはあまりこだわらない Ki-67のcut-pointはPAM50 intrinsic subtypeとの比較に基づき決定 Ki-67染色の地域精度管理が重要
Luminal B	Luminal B(HER2陰性) ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 高値 Luminal B(HER2陽性) ER and/or PgR 陽性 HER2 過剰発現・増幅あり Ki-67 低~高	もし信頼できるKi-67測定ができない場合にはグレードなどの増殖指標を用いてLuminal AとluminalB(HER2陰性)を識別してもよい
Erb-B2過剰発現	HER2陽性(non luminal) HER2 過剰発現・増幅あり ER PgR 陰性	
Basal like	Triple negative(ductal) ER and PgR 陰性 HER2 陰性	Triple negativeとBasal likeの約80%が一致するが、Triple negativeは髄様癌や腺様のう胞癌などの特殊形の一部も含む 真のBasal likeの鑑別に基底細胞のケラチンを染色する方法があるが、再現性が乏しく一般化はできない

乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal A	Luminal A ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 低値(<14%)	ER, PgRの陽性割合にはあまりこだわらない Ki-67のcut-pointはPAM50 intrinsic subtypeとの比較に基づき決定 Ki-67染色の地域精度管理が重要

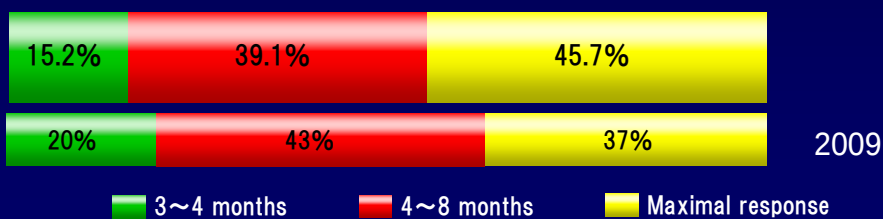
Neo Adjuvant Systemic Therapy

術前内分泌療法単独は高度内分泌反応性閉経後症例において
妥当な選択だろうか？



YES NO Abstention or I don't know

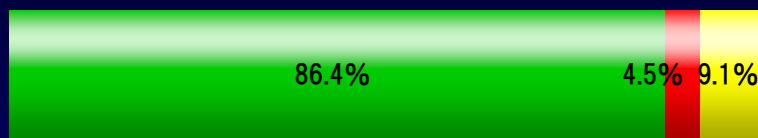
もし妥当なら、投与期間はどれぐらいか？



3~4 months 4~8 months Maximal response

化学療法 Luminal A

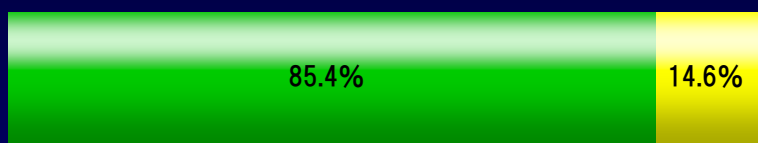
Luminal A は細胞毒性抗癌剤に対する感受性が低いのか？



YES NO Abstention or I don't know

化学療法 Luminal A

Luminal A は内分泌療法に細胞毒性抗癌剤を追加することの有用性は低いか?



YES NO Abstention or I don't know

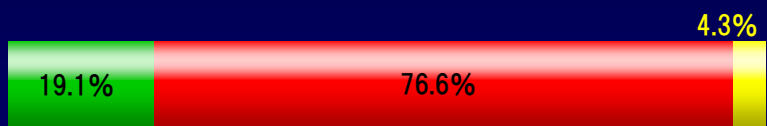
Neo Adjuvant Systemic Therapy

術前化学療法は以下の症例では妥当か？

増殖の遅い乳癌
(e.g. Ki67 <14%)?



高度内分泌反応性乳癌
(e.g. 浸潤性小葉癌)



YES NO Abstention or I don't know

症例 1

術前 アロマターゼ阻害剤内服 1年経過

腫瘍は5mm（超音波計測）に縮小

毎月の診察時、超音波検査でここ3か月変化なし

Maximum responseが得られたとして乳房温存術予定

症例 2

42歳 閉経前

MMG検診で石灰化C-4

左C領域 T=2cm T1cN0M0: Stage Ic

CNB: DCIS (comedo type)

Bp+SLNB (SN=0/2)

【術後病理】

浸潤性乳管癌(pap-tub) with predominant DCIS

t=2mm, Ly1, v0 HG=3

Ki-67: 20 %

ER(+: ≥80%), PgR(+: 50%) HER2 (—)

SLN: 2つのリンパ節ともにIsolated Tumor Cells <0.2mm あり

【患者の意向】

抗がん剤はやりたくない

症例 2

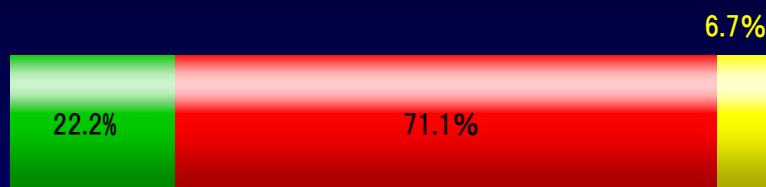
リンパ節郭清は？

病型分類は？

術後治療は？

手術：腋窩郭清 臨床病期 NO

センチネルリンパ節生検で、小さい転移を見付けるため、免疫組織科学的染色 (サイトケラチン) の使用は必要か？



■ YES
 ■ NO
 ■ Abstention or I don't know

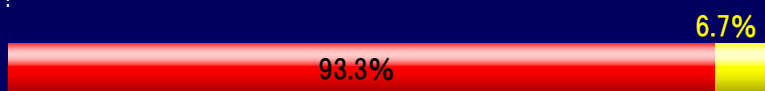
手術：腋窩郭清 臨床病期 NO

センチネルリンパ節生検で孤立腫瘍細胞が検出された症例は
腋窩郭清の適応となるか？

乳房切除症例では？



乳房温存症例では？



YES NO Abstention or I don't know

手術：個別質問 腋窩郭清

乳房温存術を受けた症例で、センチネルリンパ節生検で
以下のような所見が得られたとき、腋窩郭清を行うか？

孤立細胞がリン
パ節周辺洞と実
質内に認められ
た場合



0.2mm以下の微
小転移が認めら
れた場合



0.2mm - 2 mmの
転移が認められた
場合



YES NO Abstention or I don't know

症例 2

リンパ節郭清は **しない**。

病型分類は？

術後治療は？

乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal B	Luminal B(HER2陰性) ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 高値(15%<)	もし信頼できるKi-67測定ができない場合にはグレードなどの増殖指標を用いてLuminal AとluminalB(HER2陰性)を識別してもよい

症例 2

リンパ節郭清は しない。

病型分類は Luminal Bである。

術後治療は？

Subtypeにより推奨される全身治療		
Subtype	治療	メモ
Luminal A	内分泌療法単独	化学療法併用はほとんど必要としない (例外:リンパ節転移多数の場合)
Luminal B(HER2陰性)	化学療法 + ホルモン療法	化学療法の適応と内容は内分泌感受性、再発リスク と患者の希望によって選択
Luminal B(HER2陽性)	化学療法 + 抗HER2療法 + ホルモン療法	この群で化学療法を省略できるというdataはない。
HER2陽性(non luminal)	化学療法 + 抗HER2療法	低リスク(例:pT1a)は薬物療法なしで 経過観察もありうる
Triple negative(ductal)	化学療法	
特殊型 A. ホルモン反応型 B. ホルモン非反応型	ホルモン療法 化学療法	A. 管状癌、粘液癌、篩状癌 B. アポクリン癌、髄様癌、腺様のう胞癌、化成癌 髄様癌や腺様のう胞癌はリンパ節陰性なら化学療法 は必要ないだろう

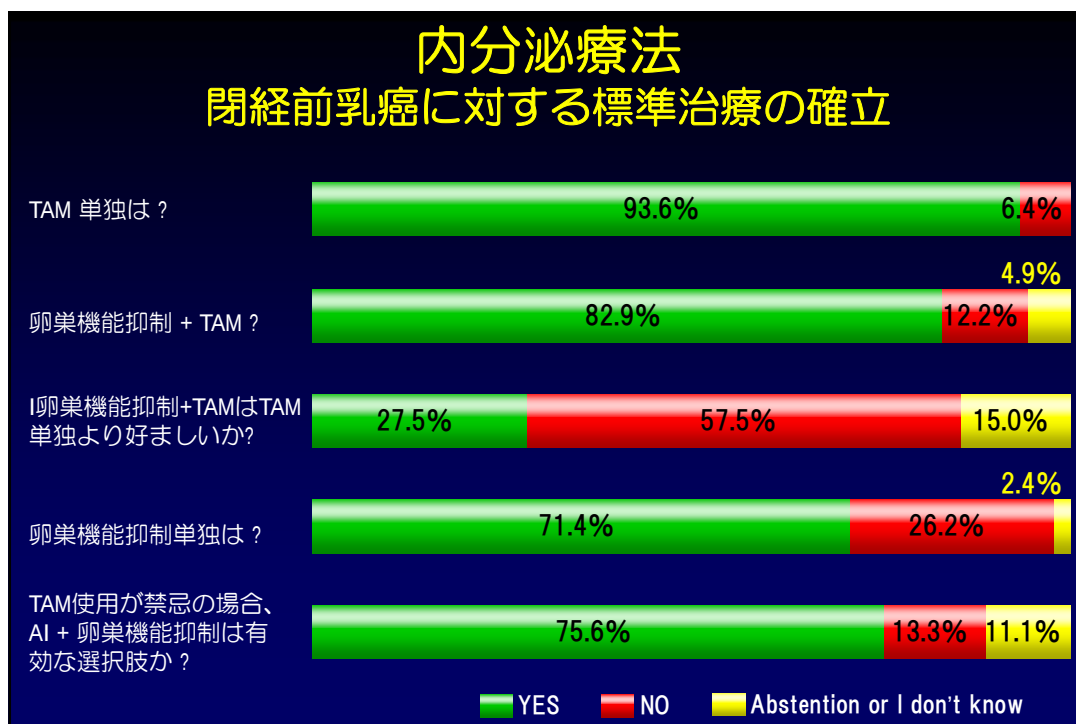
症例 2

リンパ節郭清はしない。

病型分類は Luminal Bである。

術後治療：

2mm の浸潤がん、ER陽性、PgR陽性 患者の意向を考慮し
抗癌剤治療は行わず内分泌療法を選択した。



症例 2

リンパ節郭清はしない。

病型分類は Luminal Bである。

術後治療は 抗癌剤治療は行わず、内分泌療法を選択した。

内分泌療法は、タモキシフェンを選択した。

症例 3

52歳 閉経後

6カ月前のMMG検診では異常なし

腫瘤を自覚して診療所受診

右C領域 T=2 cm T1cN0M0: Stage I

画像診断 MMG M-ECHOともに癌の診断 細胞診 陽性

Bp+SLNB SLN=0/1

浸潤性乳管癌, t=6mm, Ly1, v0 HG=3

Ki-67: 10 %, ER(+: ≥80%), PgR(+: 50%)

HER2(IHC 3+ 10%<)

職業が美容師の為、脱毛、爪の変化、手の痺れはさけたい

症例 3

病型分類は？

治療の選択は？

全体計画

Trastuzumabの投与期間は1年間か？

抗癌剤レジメンは？

内分泌療法は何を使うか？

乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal A	Luminal A ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 低値(<14%)	ER, PgRの陽性割合にはあまりこだわらない Ki-67のcut-pointはPAM50 intrinsic subtypeとの比較に基づき決定 Ki-67染色の地域精度管理が重要
Luminal B	Luminal B(HER2陰性) ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 高値 Luminal B(HER2陽性) ER and/or PgR 陽性 HER2 過剰発現・増幅あり Ki-67 低~高	もし信頼できるKi-67測定ができない場合にはグレードなどの増殖指標を用いてLuminal AとluminalB(HER2陰性)を識別してもよい
Erb-B2過剰発現	HER2陽性(non luminal) HER2 過剰発現・増幅あり ER PgR 陰性	
Basal like	Triple negative(ductal) ER and PgR 陰性 HER2 陰性	Triple negativeとBasal likeの約80%が一致するが、Triple negativeは髄様癌や腺様のう胞癌などの特殊形の一部も含む 真のBasal likeの鑑別に基底細胞のケラチンを染色する方法があるが、再現性が乏しく一般化はできない

乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal B	Luminal B(HER2陽性) ER and/or PgR 陽性 HER2 過剰発現・増幅あり Ki-67 低~高	もし信頼できるKi-67測定ができない場合にはグレードなどの増殖指標を用いてLuminal AとluminalB(HER2陰性)を識別してもよい

症例 3

病型分類は Luminal B(HER2陽性)である。

治療の選択は？

全体計画

抗癌剤レジメンは？

Trastuzumabの投与期間は1年間か？

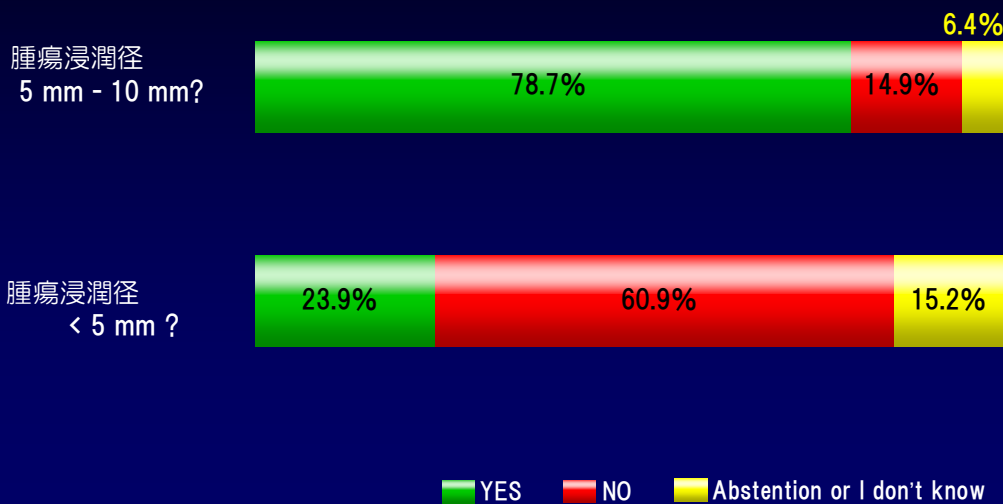
内分泌療法は何を使うか？

Subtypeにより推奨される全身治療		
Subtype	治療	メモ
Luminal A	内分泌療法単独	化学療法併用はほとんど必要としない (例外:リンパ節転移多数の場合)
Luminal B(HER2陰性)	化学療法 + ホルモン療法	化学療法の適応と内容は内分泌感受性、再発リスク と患者の希望によって選択
Luminal B(HER2陽性)	化学療法 + 抗HER2療法 + ホルモン療法	この群で化学療法を省略できるというdataはない。
HER2陽性(non luminal)	化学療法 + 抗HER2療法	低リスク(例:pT1a)は薬物療法なしで 経過観察もありうる
Triple negative(ductal)	化学療法	
特殊型 A. ホルモン反応型 B. ホルモン非反応型	ホルモン療法 化学療法	A. 管状癌、粘液癌、篩状癌 B. アポクリン癌、髄様癌、腺様のう胞癌、化生癌 髄様癌や腺様のう胞癌はリンパ節陰性なら化学療法 は必要ないだろう

Subtypeにより推奨される全身治療		
Subtype	治療	メモ
Luminal B(HER2陽性)	化学療法 + 抗HER2療法 + ホルモン療法	この群で化学療法を省略できるというdataはない。

Targeted Therapy

以下のような症例でトラスツズマブを使用するか？



Targeted Therapy

トラスツズマブの投与期間について：

1年間の投与は？



使用可能な状況下で1年より短い期間の投与は？



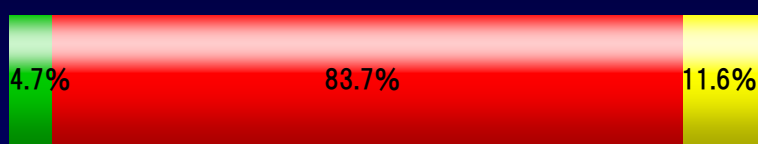
使用が制限されている状況下で1年より短い期間の投与は？



■ YES ■ NO ■ Abstention or I don't know

Targeted Therapy

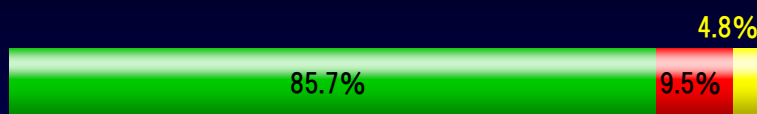
トラスツズマブは1年以上投与してもよいか？



YES NO Abstention or I don't know

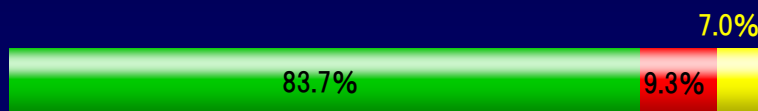
Targeted Therapy

トラスツズマブは化学療法同時併用すべきか？



YES NO Abstention or I don't know

トラスツズマブは化学療法終了後に開始してもよいか？



YES NO Abstention or I don't know

Targeted Therapy

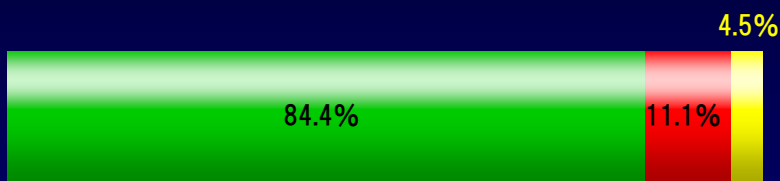
抗癌剤治療が禁忌ではない場合、トラスツズマブ単独（±内分泌療法併用）は、適切な治療と言えるか？



YES NO Abstention or I don't know

内分泌療法 腫瘍および患者要因

「HER2陽性 (IHCまたはFISH) は通常、細胞毒性抗癌剤を追加する適応と考えるべきか？」



YES NO Abstention or I don't know

Targeted Therapy

トラスツズマブ単独で使用するような状況はあるか？



YES NO Abstention or I don't know

化学療法 HER2-陽性

HER2陽性に適していると考えられるレジメンはあるか？



YES NO Abstention or I don't know

化学療法 HER2-陽性

HER2陽性乳癌の化学療法はアンソラサイクリンを含んでもよいか？

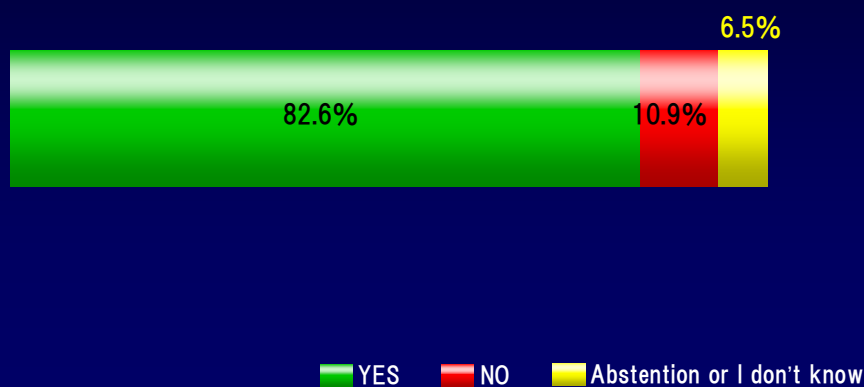


HER2陽性乳癌の化学療法はアンソラサイクリンを含むべきか？



化学療法 HER2-陽性

HER2陽性乳癌の化学療法はタキサンを含むべきか？



症例 3

本人の意向

職業が美容師の為、脱毛、爪の変化、手の痺れはさけたい

脱毛に関してはどうでしょう、お仕事柄、おしゃれなかつらとか、お帽子とか、スカーフとか、これから涼しくなるし、やはり、アドリアマイシンは行った方がいいとおもいますんでね、脱毛はひとつ、辛抱して、抗癌剤治療もがんばって、やりましょう、どうでしょうか。

ドセタキセル：爪の変化、浮腫

パクリタキセル：爪の変化、手先の痺れ

症例 3

病型分類は Luminal B(HER2陽性)である。

治療の選択は？

全体計画 抗癌剤＋トラスツズマブ＋内分泌療法

抗癌剤レジメンは AC 4サイクル 行きます。

Trastuzumabの投与期間は1年間です。

内分泌療法は何を使うか？

内分泌療法

AIかTAMかの選択は腋窩リンパ節転移、Ki67といった患者指標にもとづくべきか？



YES NO Abstention or I don't know

内分泌療法 腫瘍および患者要因

「HER2陽性 (IHCまたはFISH) は
閉経後症例においてはAIの適応とすべきか ?



YES NO Abstention or I don't know

症例 3

病型分類は Luminal B(HER2陽性)である。

治療の選択は？

全体計画 抗癌剤＋トラスツズマブ＋内分泌療法

抗癌剤レジメンは AC 4サイクル 行きます。

Trastuzumabの投与期間は1年間です。

内分泌療法は、手指のこわばりがでることは好ましくない
ので、タモキシフェン5年間を選択。

症例 4

40歳 閉経前

社員検診で要再精査

右C領域 T=3cm T2N0M0: Stage IIa

CNB：ER(－), PgR(－), HER2 (－), Ki67：33%

浸潤性乳管癌, 核異型度：3

【術前カンファレンスに提示】

外科：Bt+ SNを提案

患者の意向：「できれば乳房温存の希望」あり

症例 4

EGFRの染色は追加するか？（CK5/6）

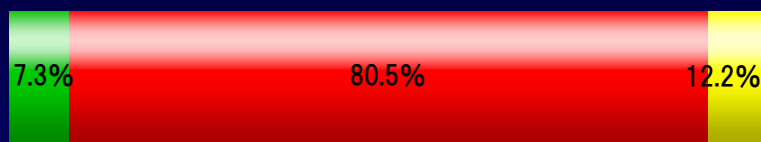
術前治療を行うか、術後治療を行うか？

抗癌剤レジメンは？（アンスラ and/or タキサン or プラチナ？）

病理: サブタイプの定義

Basal-Likeの定義：

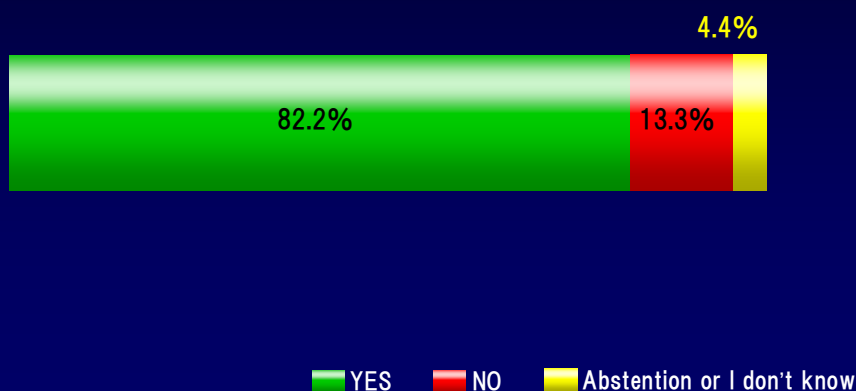
CK 5/6 + や EGFR+も合わせて使用するか？



YES NO Abstention or I don't know

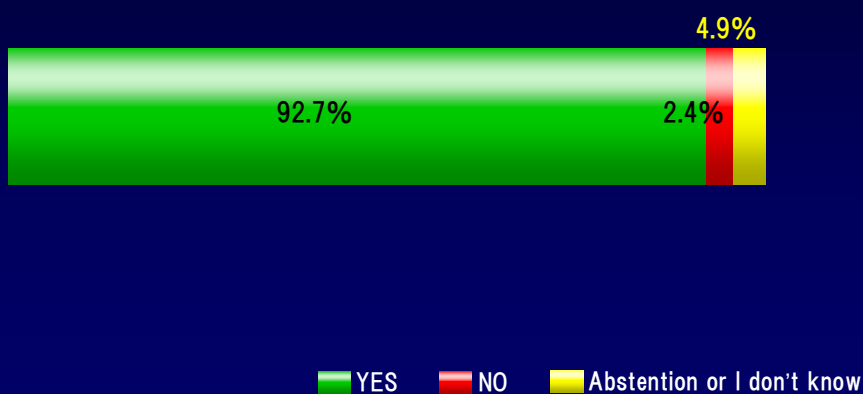
化学療法 «basal-like»

トリプルネガティブ腺管癌の化学療法は
アンソラサイクリンとタキサンを含むべきか?



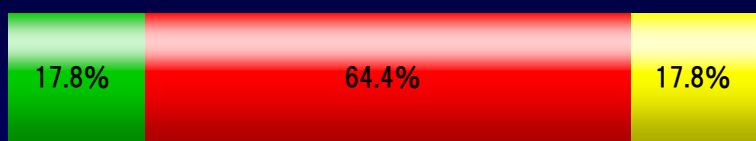
化学療法 «basal-like»

トリプルネガティブ腺管癌の化学療法は
シクロフォスファミド、CMFを含むべきか?



化学療法 «basal-like»

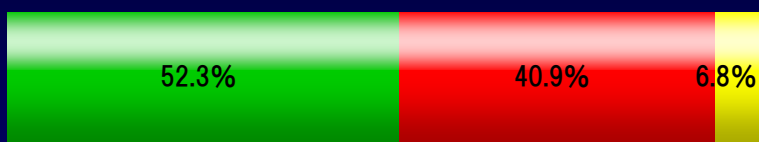
トリプルネガティブ腺管癌の化学療法は、CDDP, CBDPAなどのプラチナ製剤を含むべきか？



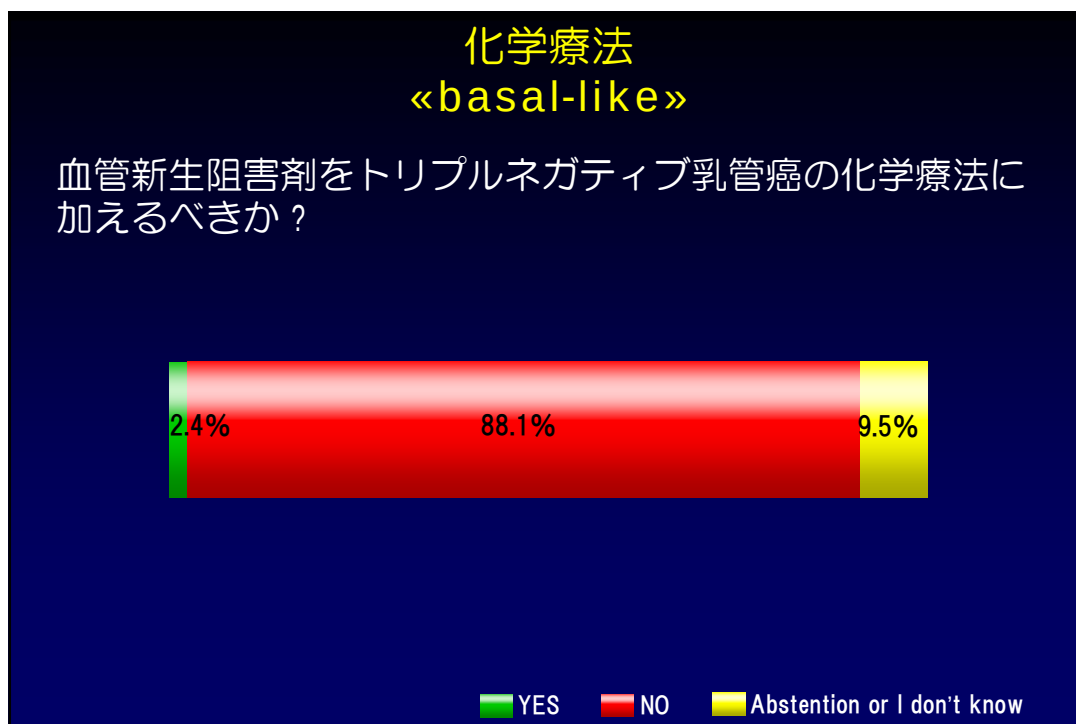
YES NO Abstention or I don't know

化学療法 «basal-like»

Dose dense 化学療法レジメンをトリプルネガティブ乳管癌の治療で考慮すべきか？



YES NO Abstention or I don't know



症例 4

EGFRの染色は追加するか？（CK5/6）いいえ

術前治療を行うか、術後治療を行うか？

ただでさえ、不確実な面のあるトリネガなので、抗癌剤の効果を正しく評価できる枠組みの中で治療する方がよいと思うので、術前化学療法を選択した。

抗癌剤レジメンは？（アンスラ and/or タキサン or プラチナ？）

AC → パクリタキセルを選択した。

最後に

東日本大震災で被災された方、福島原発で大きな影響を受けている方には、こころより、お見舞い申し上げます。

今、私たちは、各自が、自分の役回り（mission）をわきまえ、本物の情熱（passion）を持ち、前向きに、明るく（high tension）生きていかなければなりません。

このDVDが今日からの、よりよい乳がん診療に役立つことを願っています。

ご意見、ご質問は、渡辺亨（twatanab@oncoloplan.com）までお気軽にお寄せ下さい。

