

進歩と展望:

早期乳癌に対する初期治療に関する 国際的専門家会議 2007 のハイライト

St. Gallen Consensus Conference のハイライトは 4 月 28 日、Annals of Oncology に投稿されました。おそらく 7 月頃には論文が掲載されると思います。この論文は、最終投稿論文を日本語訳したものです。

要 約

2007 年 3 月にスイスのザンクトガレンで開催された第 10 回専門家会議では、早期乳癌に対する術後全身療法に対する「標的を重視したアプローチ」という考え方をさらに洗練し発展させた。標的を明確にすることと、分子標的治療薬の存在とは切っても切れない関係にある。治療薬あつての標的であり、治療薬なくして標的の明確化は意味ない。乳癌の内分泌療法の標的であるホルモン受容体に加え、2005 年以降、細胞表面の HER2 タンパクの存在はトラスツズマブの有益な標的として明確に位置付けられた。パネリストはまた、全身治療を選択する際、乳癌の内分泌反応性を決定することの重要性をあらためて確認した。内分泌感受性は、内分泌高感受性(**highly endocrine responsive**)、内分泌不完全感受性(**incompletely endocrine responsive**)、内分泌非感受性(**endocrine non-responsive**)の 3 カテゴリー区分が承認された。パネリストは、HER2 陽性をトラスツズマブの使用の根拠とし、その場合、今までの検討では、化学療法との併用においてのみ評価されていることを指摘している。リスクカテゴリー分類は基本的には 2005 年版が承認されたが、ホルモン受容体評価が加えられた。リスク評価については、分子生物学的測定に基づくリスク分類もいくつか提唱されているが、パネリストはリスク評価およびターゲット同定には、標準化された病理組織学的評価を用いる事を選択した。化学療法は、ほとんどの場合、特異的効果予測因子は存在しないものの、内分泌非感受性かつ HER2 陰性症例においては唯一の選択肢である。HER2 陽性症例に対する化学療法は、現時点ではトラスツズマブと同時併用あるいはトラスツズマブに

先行して使用されるという設定でのみ臨床試験で評価されている。また、分泌感受性症例でも、内分泌療法単独では効果が不確実な場合には、化学療法が使用される。ここに記録されているパネリストによる推奨は、乳癌術後治療の個別化のための基本原則を明確にするための手引きであり、個々の治療を規定するためのガイドラインとして位置付けられるものではないので、状況に応じて、よく吟味する必要がある。

はじめに

2007年3月、95カ国から4700人が参加して開催された第10回 St.Gallen コンセンサスカンファレンスでは、早期乳癌に対するマネージメントについて、表面上は、2005年までのコンセンサスからの抜本的変更はなく、いくつかの追加的な変更程度であった。1978年以来数年おきに開催されてきた St.Gallen コンセンサスカンファレンスでは、その時代、時代の最新知見に焦点をあて、エビデンスと専門家の意見に基づいた普遍的原則を構築し、一般臨床の場での早期乳癌治療に関する手引きを提示してきた{Goldhirsch, 2005 #1032}。HER2 陽性乳癌に対するトラスツズマブの有用性に関する2005年の報告{Romond, 2005 #916; Piccart-Gebhart, 2005 #961}は重要な進歩であったので、コンセンサスに関する臨時の更新版が出版された{Goldhirsch, 2006 #1033}。

カンファレンスでは、初日から3日目までのセッションでいくつかの新しい情報が発表された(表1)。これらの情報に照らし合わせ渡辺亨ら、世界の乳癌診療の専門家39名のパネル(付録1)により、4日目の最終日に早期乳癌に対する治療選択のための推奨すべき基本原則が検討された。遺伝子発現プロファイルや、免疫組織化学染色法に基づき、乳癌の病型分類が明らかにされている{Regan, 2006 #1050} {Sorlie, 2001 #1039}。コンセンサスカンファレンスでは、可能な限りホルモン療法やトラスツズマブといったターゲット治療を選択し、それらの効果を補う目的で、やや選択性の劣る化学療法を使用する、という総合的治療戦略が極めて重要であることが強調された。ターゲット治療を選択するためには、当然、時宜を得た、正確かつ信頼できる組織病理学的検査によるターゲットの同定、定量化が重要である。しかし、残念ながら、あまねく普及しているとはいえない。したがって、臨床医と病理診断医との連携をさらに推進していくことにより良好な成果を得ることができる。小さなことであるが大切な用語定義として、内分泌反応性に関する明確な表現が導入された。2005年から使用されている内分泌反応性を3つのカテゴリーに区分するという方法は、本質的には今回、変更されなかったが、より、明確に表現されることとなった。すなわち、(1) 高度内分泌反応性(腫瘍細胞の過半数で、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体が高度の発現している)、(2) 不完全内分泌反応性(エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体の発現がひくい)、(3) 内分泌非反応性(エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体ともに全く発現していない)という表現に変更になった。内分泌反応性は連続的に変化するものであり、再発リスクの程度と合わせて評価することにより、ホルモン療法単独で充分かどうかを決定するための根拠となる。絶対的な境界性を引くことは難しいが、高度内分泌感受性腫瘍で、再発低リスク(表2)患者の場合には、内分泌療法単独が適しているだろうし、高度内分泌

感受性腫瘍であっても、再発中間リスクまたは再発高リスクの場合や、不完全内分泌感受性腫瘍の場合には、補足的に化学療法を使用することが必要であろう。

2005年に定義されたリスクカテゴリーは、基本的には変更はないが以下の3点が改訂された。(1) 腫瘍周囲の脈管浸潤は、広汎（たとえば、腫瘍塞栓が2つ以上の腫瘍ブロックで認められる）である場合、リスクが低リスクから中間リスクに格上げになる。(2) 小さな腫瘍（1cm以下）や、髄様癌、アポクリン癌、粘液癌などでは、ホルモン受容体が陰性であっても低リスクに分類される。(3) ホルモン受容体の発現程度およびHER2の発現または増幅は、治療ターゲットであると同時にリスク因子でもある。これらを踏まえたアルゴリズム（表3）は、最適治療を選択する際に役に立つこと間違いなしである。

ザンクトガレン 2005年以降の新しいデータ

ザンクトガレンカンファレンスは、治療にフォーカスが当てられているが、人種、地域、社会経済的要因による乳癌発生率の相違などの疫学の話題なども必要に応じて取り上げている。疫学研究として注目すべき報告は、ホルモン補充療法の減少に伴って、乳癌発症率が低下した、というデータである{Clarke, 2006 #1051}。また、治療ガイドライン準拠の度合いは、様々な地理的地域での治療費の値ごろ感により影響されるという事実も興味深い。このような研究領域の他のニュースも表1に掲載した。

内分泌反応性のカテゴリー分類

内分泌反応性のカテゴリーを以下のように3つに定義する。

- (1) **高度内分泌反応性**（2005年版では「内分泌反応性」）：腫瘍細胞の過半数で、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体が高度の発現している。
- (2) **不完全内分泌反応性**（2005年版では「内分泌反応性不確実」）：エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体の発現がひくい、または、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体のどちらか一方しか発現していない。

(3) **内分泌非反応性**：エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体ともに全く発現していない。このグループは、内分泌療法に対する反応性がない、ということでひとまとまりに定義されているが、極めて多様な腫瘍がこの分類には含まれる{Sortie, 2003 #1052}。

HER2 - 陽性とは

HER2 陽性を決定するための検査法は二つある。ひとつは、免疫組織化学検査法(IHC)で、30%以上の細胞で(3+)の染色が得られた場合、もう一つは、FISH法 (fluorescence in situ hybridization)で、HER2 遺伝子のコピー数と 17 番染色体の中心体の比率が 2.2 倍以上の場合あるいは、CISH法 (chromogenic in situ hybridization)で、細胞あたりの HER2 シグナルが 6 個以上をある場合{Wolff, 2007 #997}、これらを HER2 陽性と呼ぶ。いくつかの臨床試験では、IHC で 3+と強い染色性を示す場合にはトラスツズマブがよく奏効する。理論的には、遺伝子増幅があるものの、IHC で 1+、2+といった弱い反応を示す場合には、トラスツズマブは、弱いながら奏効すると考えられる。N9831 トライアル結果の予備的検討結果は、この仮説と矛盾するものではなく、特異的な生物学的指標と抗 HER2 薬剤の効果との関連に関するつっこんだ研究が急がれる。N9831 トライアルの予備的検討結果はこの仮説 (71a) を支持しており、特定のバイオマーカーと抗 HER2 薬の効果との相関関係を早急に研究する必要性を示唆している。これらは生物学的には閾値はないが、トラスツズマブ治療の高い治療費を考慮すると実際に判断する必要があり、その定義はトラスツズマブの臨床試験で用いられた定義に基づいている。

リスクカテゴリー

2007 年は、パネリストは数点のリスク分類の変更を必要と判断した(表 2)。腫瘍周囲の脈管浸潤が広汎にわたっていれば、リスクカテゴリーを格上げすることが検討された(72)。ホルモン受容体が全て陰性の場合と HER2 遺伝子増幅または過剰発現が認められる場合は、通常ホルモン受容体が陰性である髄様癌またはアポクリン癌などのまれな腫瘍を除いては、どちらも低リスクから除外するに十分であると考えられた。また、パネリストは今回も、リスクカテゴリーを定義するために十分確立されていると考えられている Oncotype Dx™ や MammaPrint™ による遺伝子発現プロファイルなどの分子レベルのツールは採用しなかった。これらの 2 つの方法はプロスペクティブな臨床試験で現在検討されている(73, 74)。

表 2: 術後乳癌患者のリスクカテゴリーの定義

リスクカテゴリー	
低リスク ¹	<ul style="list-style-type: none"> ● 腋窩リンパ節転移陰性で以下の<u>すべて</u>に該当する症例 <ul style="list-style-type: none"> 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 ²	<ul style="list-style-type: none"> ● 腋窩リンパ節転移陰性で以下の<u>いずれか</u>に該当する症例 <ul style="list-style-type: none"> 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³ ER、PgR 共に発現なし⁵ HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある⁴ 年齢 35 才未満 ● 腋窩リンパ節転移 1-3 個陽性で以下の<u>すべて</u>に該当する症例 <ul style="list-style-type: none"> ER and/or PgR 発現あり HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない⁴
高リスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 腋窩リンパ節転移 1-3 個陽性で以下の<u>いずれか</u>に該当する症例 <ul style="list-style-type: none"> ER and/or 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⁴ ● 腋窩リンパ節転移 4 個以上陽性

¹ パネリストのなかには pT1a and pT1b (つまり病学的腫瘍径 1cm 未満)である腫瘍で腋窩リンパ節転移陰性の場合、他の因子がどうであれ、低リスクの分類するという意見もあった。

² 中間リスクカテゴリーには、腋窩リンパ節転移陰性症例とリンパ節転移 1-3 個陽性症例が含まれることに注意

- ³ 広域な腫瘍周囲の脈管浸潤（すなわち腫瘍の2つ以上のブロックで腫瘍塞栓が認められる）の存在は、腋窩リンパ節転移陰性症例ではリスク因子であり中間リスクに格上げされるが、リンパ節転移陽性症例では、リスクは格上げされない。
- ⁴ HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅はよく精度管理された免疫組織化学染色または FISH 法を用いて決定する。
- ⁵ 髄葉癌、アポクリン癌などの特殊型は、ホルモン受容体が発現していなくても低リスクと見なすことができる。

治療選択のための具体的考察

局所療法

カンファレンス中に提示された外科手術に関しては、乳房温存や不要な腋窩リンパ節郭清を避けるためのセンチネルリンパ節生検の重要性が再度指摘され、転移性病変があっても、外科手術を積極的に実施していく意義の有無について議論された（表1）。これらの側面についてはパネリストによってそれ以上の議論はなされなかった。放射線療法については幾つか議論された。一般的には、ASCOまたはEUSOMAの推奨内容が放射線療法を選択する際の指標とされている（74a, 74b）。現在の標準的な放射線療法には、全左側位腫瘍に対するCTスキャンシミュレーションや心臓への照射を最小限に留める技術を使用することが含まれている（74c）。乳房切除術後の放射線療法は、腋窩リンパ節転移が4個以上陽性の患者に限定すべきであるという意見もある一方、腋窩リンパ節転移陰性患者やT1-T2の患者には、乳房切除術後の放射線療法は避けるべきであるという点については、パネリストの意見が強く一致した。

2006年12月のサンアントニオにおいて、EBCTCGより腋窩リンパ節転移が1-3個陽性の患者における乳房切除術後の放射線療法の有用性が報告されたが、非常に興味深いものであった。乳房切除後の照射量については、胸壁や鎖骨上窩のリンパ節転移が陽性かどうかを考慮すべきであると指摘された。腋窩リンパ節が完全に郭清できた場合は、一般的に腋窩照射は施行すべきでないとの意見で一致した。また内分泌療法の対象となる高齢者においては、乳房温存療法施行後であっても放射線療法は避けるべきであるとの意見が大多数であった。一方、必要であれば、高齢者への標準的な放射線療法の機会が奪われてはならないとの意見もあった。パネリストの中では、他に注目するような質問は挙がらなかったが、化学療法と放射線療法の同時施行や放射線療法完了後の内分泌療法の施行遅延、乳房部分照射、分割照射による照射期間の短縮などが挙げられた。

術後の全身療法プログラム

2005年と同様、一番の問題点はターゲット治療の適切な使用方法である。内分泌高感受性および内分泌不完全感受性の場合、内分泌療法の選択は患者の閉経状況に左右される。

これは、殺細胞性の化学療法を使用直後の患者においては判定が難しく、特にアロマターゼ阻害剤を使用しようとしている場合には重要な問題であると考えられる。何故なら、パネリストは、アロマターゼ阻害剤の使用前と使用中に閉経状況を確定する必要があることを強く主張しているからである。他の治療法を選択する際の宿主側の要因としては、タモキシフェンとは異なり、血栓塞栓症の既往が指摘された。心臓病を合併している場合などの宿主因子のように、特定の化学療法やトラスツズマブを含む治療法を決める際に影響を及ぼすことが考えられる。また年齢や合併症は、より強い殺細胞性の治療レジメンを使用する場合は制限要因になると考えられる。また副作用パターンは、治療ストラテジーに対する患者希望に及ぼす影響が大きいと考えられる。

閉経後の内分泌療法

第三世代のアロマターゼ阻害剤が台頭してきたことより（24, 75, 76, 77, 78, 79）、タモキシフェンの成功を収めた四半世紀後に続く治療法としてアロマターゼ阻害剤が加わった。それにも関わらず、パネリストの多くが、ある患者カテゴリーでは5年間のタモキシフェン単独療法が依然重要な治療選択肢であると認識していた。アロマターゼ阻害剤のパネリストの使用方針としては、2~3年間のタモキシフェン使用後にタモキシフェンからアロマターゼ阻害剤への切り替えが一番多く、続いてアロマターゼ阻害剤を最初から使用することであり、5年間のタモキシフェン使用後にアロマターゼ阻害剤を使用すると選択したパネリストはごくわずかであった。タモキシフェンを5年間完了した患者には、腋窩リンパ節転移陽性の場合にのみアロマターゼ阻害剤を追加投与すると多くのパネリストが回答した。最初からアロマターゼ阻害剤を使用することについては、高リスクまたはHER2陽性の場合に、より多くのパネリストに受け入れられた。またSSRIを使用している患者にアロマターゼ阻害剤を最初から使用すると選択したパネリストも多かった。

化学療法と内分泌療法の併用については、ほとんどのパネリストが同時併用よりも逐次併用を選択した。術後の内分泌療法の至適投与期間は5年から10年とされた。

また、閉経したばかりの患者でアロマターゼ阻害剤を使用している場合は、適切な時期は不明だが、卵巣機能のチェックをすることが賢明であると多くのパネリストが指摘した。

またパネリストは、アロマターゼ阻害剤を使用する前に骨密度の評価を行い、骨密度の減少や治療関連症状を軽減するためにカルシウムやビタミンDを使用したり、特に運動したりすることが必要と指摘した。

閉経前の内分泌療法

パネリストは、閉経前の患者においては、タモキシフェンと卵巣機能抑制の併用またはタモキシフェンの単独療法が適切であると指摘した。妊娠を希望している場合は、タモキシフェンを避ける正当な理由は無いが、卵巣機能抑制のみが妥当であると考えられた。

パネリストは卵巣機能抑制の方法としては GnRH アナログを強く推薦し、次に疾患のタイプと状況に応じた適切な選択肢として卵巣摘除術も挙げていた。卵巣照射は圧倒的多数で否定された。GnRH アナログ単独療法だけでは、患者によっては卵巣機能を完全に抑制できないことを念頭に置いておくことも重要なことである（79zero）。

ホルモン受容体陽性の乳がん患者に対する GnRH アナログの卵巣機能抑制の至適投与期間に関するエビデンスは乏しいが、大多数のパネリストは、特に高再発リスクかつ/または HER2 陽性の場合は 5 年間を選択した（79a）。

卵巣機能抑制の種類や期間は、個々の患者に左右されるということも認識された。また、特別なエビデンスは無いが、多くのパネリストは化学療法が完了するまで GnRH アナログの投与を延期することを選択した。

閉経前患者に内分泌療法単独でのアロマターゼ阻害剤の使用は適切ではないとされた。卵巣機能抑制とアロマターゼ阻害剤を併用することは現在臨床試験で検討されているが、タモキシフェンが不適応の場合は、臨床試験以外でも考慮すべきかもしれない。乳癌診断時に閉経前であっても、化学療法後や術後内分泌療法施行中に閉経後になった場合は、アロマターゼ阻害剤を使用した方がよいが（76）、一般的に内分泌卵巣機能を刺激する薬剤を使用する前と使用中は、卵巣の内分泌機能の欠損状況は確認すべきである（79b）。

トラスツズマブ

パネリストは、トラスツズマブ治療を正当化するために IHC 法を強く支持し、全てのケースで FISH 法を実施する意見はごく少数であった。また、無作為比較試験のデータが無いことから、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径 1cm 未満の原発性乳癌患者には、トラスツズマブは標準治療にならないというパネリストの意見もあった。

これは内分泌反応性の場合にとりわけ当てはまる。腫瘍径が小さく、内分泌反応性で腋窩リンパ節転移陰性の患者におけるトラスツズマブの有用性は十分に評価されていない。

トラスツズマブの至適投与期間は1年間であることが認められた。また、FinHER 試験(80)における短期間(9週間)は概して受け入れられなかった。

パネリストの多くは、HERAスタイル(全ての化学療法終了後のトラスツズマブ投与)(2)と北アメリカスタイル(アントラサイクリン系薬剤施行後のパクリタキセルとトラスツズマブの同時併用)(3)はほぼ同等であると指摘した。ごく少数のパネリストはアントラサイクリン系薬剤を使用せずにカルボプラチンとドセタキセルとトラスツズマブを同時併用することも選択肢の一つであることを指摘した。

大変興味深いことに、パネリストの大多数は、臨床試験のエビデンスがないにも関わらず、限られた患者においては、化学療法を施行せずにトラスツズマブと内分泌療法を併用すると考えていた。パネリストはLVEF 低い患者(50%未満)はトラスツズマブの使用を避けることが重要であると考えた。

化学療法

現在の術後療法においては最も難しい判断となると考えられるのは、化学療法の追加投与が必要と考えられる高度内分泌反応性または不完全内分泌反応性の患者の選択である。内分泌療法単独では不十分と考えられる対象として、ホルモン受容体が比較的低発現であること、腋窩リンパ節転移が陽性(特に広範囲)であること、高グレードまたは増殖マーカーが高いこと、腫瘍径が大きいことや腫瘍周囲の脈管浸潤が広範囲にわたっていることなどが挙げられる。これらの判断をサポートする分子レベルの技術(OncotypeDX™, MammaPrint™)が提案されたが、パネリストの間では、現時点では治療選択を判断する決定的手段となるほど信頼性の高いものではないと判断された。

非常に多くの化学療法レジメンが受け入れられたが、特によいと考えられるレジメンはなかった。大多数のパネリストが全ての患者にアントラサイクリン系薬剤を使用すると支持し、特にHER2陽性患者にはより多くのパネリストがアントラサイクリン系薬剤を使用すると回答した。またパネリストは、トリプルネガティブの患者の治療にDNA障害性化合物を使用することに対しては、とりわけ慎重であった(32)。

シクロホスファミド、5-FU とアントラサイクリン系薬剤の併用（CAF, CEF, FEC, FAC など(81, 82, 83, 84)）は、AC/EC→パクリタキセル、AC/EC→ドセタキセルと同様、比較的幅広く支持された。末梢幹細胞移植が必要である大量化学療法は圧倒的多数で否定されたが、dose-dense 治療を支持する少数意見もあった。

パネリストは、一般的には高度内分泌反応性（しかし高再発リスク）または不完全内分泌反応性の HER2 陰性症例には、4 サイクルの AC または 6 サイクルの classical CMF などの比較的強くない化学療法を使用すると考えていた。これらの対象に対する他の適切なレジメンとしては、CAF やドセタキセルとシクロホスファミドの併用が挙げられた。どの化学療法レジメンを使用するかは地域によって様々であり、パネリストにより幅広い治療法が議論された事実が伺える。

大多数のパネリストは、短期間の化学療法（12～16 週）は高齢者に適切であり、このような治療の早期開始はホルモン受容体陰性患者に重要であると考えた。またパネリストは、十分に生存が見込まれる場合は、高齢者に合った標準化学療法を使用することの重要性を指摘した。

パネリストの大多数が、臨床適応のある患者における造血成長因子の使用を支持したのに対し、ルーチン使用を支持したパネリストはごくわずかであった。また MDS と急性白血病については、術後化学療法中に造血成長因子を長期間使用している患者において多くの報告がなされているが、これらの知見は無作為化比較試験の結果ではなく、プロスペクティブな無作為化比較試験において同様の明確な報告はない。

2007 年の術後全身療法の選択

Table 3: Choice of Treatment Modalities 2007

	Highly Endocrine Responsive ¹	Incompletely Endocrine Responsive ¹	Endocrine Non-responsive ¹
HER2-negative	ET ² (consider adding CT for high risk) ³	ET ² (consider adding CT for intermediate and high risk) ³	CT
HER2-positive	ET + trastuzumab ⁴ + CT ⁵	ET + trastuzumab ⁴ + CT ⁵	Trastuzumab ⁴ + CT

ET = 内分泌療法

CT = 化学療法

¹ 内分泌療法反応性の定義については本文を参照

² 内分泌療法は、乳癌発症予防および DCIS にも有効であることから考えると、極めて低リスクの浸潤性乳管癌症例でも有効である可能性がある。

³ 内分泌療法高感受性および不完全感受性カテゴリーの症例では、化学療法の追加は、ホルモン受容体発現の程度と再発リスクに基づいて決定する (本文参照)。

⁴ . トラスツズマブは、腫瘍径 1cm 以下で腋窩リンパ節転移陰性症例では、標準治療と考えるべきではない。このことは、とりわけ内分泌療法高感受性の症例では考慮すべきである。また、おそらく不完全内分泌反応性の症例でも当てはまるだろう。

⁵ 臨床試験により得られた現在活用できるエビデンスでは、化学療法なしでトラスツズマブを使用することは推奨されていない。しかし、大多数のパネリストは将来的にはそのような使用方法もある患者集団では、適切な使用方法となるだろうと答えた。

以上の様々な概念を考慮すると、表3は前回より明らかにシンプルにまとまった。2007年では2つの治療ターゲットが存在する。再発リスクの役割は小さく、治療を選択する際の一
番のポイントにはならないが、化学療法の追加のための内分泌療法反応性の患者の選択の指
針になると考えられる。トラスツズマブの投与を受けている全ての患者は、現在報告されて
いる臨床試験のエビデンスから、化学療法施行後または化学療法と同時に使用されるべきで
ある。またトリプルネガティブの患者の治療法は化学療法に限られてくる。このように
HER2陰性患者で少なくともある程度内分泌療法反応性が認められる患者の治療方法を示す
2つの箱がまだあまり明確になっていない。高度内分泌療法反応性の腫瘍、特に他の悪い因
子がない場合（再発リスクがlowまたはintermediateでトラスツズマブの適応がない）は、
少なくとも化学療法も必要であると考えられる一方、術後内分泌療法だけで良いとも考えら
れる。化学療法の追加投与に関してこれらの患者に勧めるために判断には、リスク評価、内
分泌療法反応性の程度、患者希望などの多くの因子を考慮することが必要であろう。このよ
うな判断を下す絶対的な基準が無いため、個々の患者と治療医師間でディスカッションす
べき事項が多い。Appendix表4は治療ターゲットとリスクカテゴリーに関する情報を取り入
れた治療決定アルゴリズムを示している。渡辺亨により提唱されたこの24の箱のなかで、
標準治療、選択治療をあてはめることにより、治療選択の地域格差、施設格差は、さら
に小さいものになるだろう。現在の試験は、内分泌療法反応性の患者への術後化学療法の
効果を決定する遺伝子プロファイルを検討しており、臨床の関連情報を提供できる可能性
がある（73, 74）。

Appendix Table 4. Treatment allocation by therapeutic target and risk categories. Treatment options in each cell are listed in the order of

		HER2/neu gene overexpressed and/or amplified	HER 2 negative					HER 2 positive				
		Endocrine responsiveness	highly responsive		incompletely responsive		non-responsive	highly responsive		incompletely responsive		non-responsive
		Menopausal status	pre	post	pre	post	pre and post	pre	post	pre	post	pre and post
Risk category	Low	Node negative and <u>all</u> of the following features: pT ≤ 2 cm, Grade 1, no vascular invasion, HER2(-), ER a/o PgR expressed, Age ≥35 yo	E	E	E	E						
	Intermediate	Node negative and <u>one</u> of the following features: pT > 2 cm, Grade 2-3, vascular invasion, HER2(+), ER and PgR absent, Age <35 yo	E C -> E	E C -> E	C -> E E	C -> E E	C	C -> E+T	C -> E+T	C -> E+T	C -> E+T	C+T
		1-3 node positive <u>AND</u> ER a/o PgR expressed and HER2 (-)	E C -> E	E C -> E	C -> E E	C -> E E						
	High	1-3 node positive <u>AND</u> ER and PgR absent <u>OR</u> HER2(+)					C	C -> E+T	C -> E+T	C -> E+T	C -> E+T	C+T
		> 4 node positive	C -> E	C -> E	C -> E	C -> E	C	C -> E+T	C -> E+T	C -> E+T	C -> E+T	C+T

preference (see text).

C : Chemotherapy E : Endocrine therapy (selected according to menopausal status) T : Trastuzumab
modified from Toru Watanabe

術前薬物療法

大きな腫瘍に対するこの治療法の日常使用を除けば、パネリストの大多数は切除可能性や美容性を向上させる術前薬物治療を支持した。しかし一方、この治療を支持する理由として「in vivo 感受性試験としての意義」が挙げられたが、少数意見であった。ほとんどの大多数のパネリストが HER2 陽性患者の術前治療においてトラスツズマブの使用を支持した。

特別な配慮事項

カンファレンスでのプレゼンテーションは、生殖能力の保護に特に関係がある非常に若い患者の特殊ニーズ、早発閉経の回避、乳癌の診断後の妊娠の安全性と妊娠中に乳癌と診断された際の特別な治療の問題にまで及んだ（表 1）。またパネリストによって討議されてはいないが、他のプレゼンテーションでは乳癌治療後の認知障害や血栓塞栓症と関連した癌の予防に関する問題も含まれていた（表 1）。高齢者において認識されている特別な問題には、特別な治療オプションの認容性の制限となると考えられる併存疾患の存在も含まれた。

注釈

早期乳癌に対する効果的な全身術後療法の設定は明らかに進歩し続けている。また今後の試験においては、治療選択のための分子基盤、特に化学療法を必要としない患者の設定が明確にされるべきである（86）。今日の患者の最適な治療を達成する最善の方法は、治療ターゲットの同定を含む日常診療において、信頼性があり、またタイムリーな病理評価を可能にすることである。

参考文献

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16: 1569-1583, 2005
2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353: 1659-1672, 2005
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353: 1673-1684, 2005
4. Slamon D, BCIRG 006 II interim analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006. <http://www.bcirg.org/Internet/BCIRG+at+SABCS+2006/default.htm>
5. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD et al. First--select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 17: 1772-1776, 2006
6. Yang X, Lippman ME. BRCA1 and BRCA2 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 54: 1-10, 1999
7. Walsh T, King MC. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 11: 103-105, 2007
8. De Soto JA, Deng CX. PARP-1 inhibitors: are they the long-sought genetically specific drugs for BRCA1/2-associated breast cancers? *Int J Med Sci* 3: 117-123, 2006
9. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 7: 223-229, 2006
10. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22: 1055-1062, 2004
11. Plevritis SK, et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging *JAMA* 295: 2374-2384, 2006
12. Sorlie T. Molecular classification of breast tumors: toward improved diagnostics and treatments. *Methods Mol Biol* 360: 91-114. 2007

13. Rodriguez-Pinilla SM, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 12: 1533-1539, 2006
14. Fan C, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 355: 560-569, 2006
15. Viale G. Pathological definitions of invasion, metastatic potential and responsiveness to targeted therapies. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
16. Viale G, Regan M, Dell'Orto P, et al. Central review of ER, PgR and HER-2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 94 (suppl 1): S13, Abstract 44, 2005
17. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 24: 3032-3038, 2006
18. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *JNCI Cancer Spectrum* 98: 1571-1581, 2006
19. Ariazi EA. Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin Cancer Res* 11: 865s-870s, 2005
20. Ariazi EA. Emerging principles for the development of resistance to antihormonal therapy: implications for the clinical utility of fulvestrant. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102: 128-138, 2006
21. Goss P. Application of aromatase inhibitors in endocrine responsive breast cancer. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
22. Goetz MP. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 101: 113-121, 2007
23. Smith I. The evolution of adjuvant endocrine therapy. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
24. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 25: 486-492, 2007

25. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295: 1658–1667, 2006
26. Martin M. Benefit with adjuvant taxanes and endocrine responsiveness. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
27. Hudis C. Taxing the taxanes as adjuvant therapy for breast cancer. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
28. Hayes D, et al. *J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition; June 20 Supplement) 24: 510, 2006*
29. Dang D, Hudis C. Adjuvant taxanes in the treatment of breast cancer: no longer at the tip of the iceberg. *Clin Breast Cancer 7: 51-58, 2006*
30. Rouzier R, Rajan R, Wagner P, Hess KR et al. Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA 102:8315-20, 2005*
31. Di Leo A. Using specific cytotoxics with a targeted mind. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
32. James CR, Quinn JE, Mullan PB et al. BRCA1, a Potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist 12: 142-150, 2007*
33. Curigliano G, Spitaleri G, Pietri E, et al. Breast cancer vaccines: a clinical reality or fairy tale? *Ann Oncol 17: 750-762, 2006*
34. Sledge GW. The evolution of targeted biologic therapies. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
35. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med 355: 2783-2785, 2006*
36. Piccart-Gebhart M. The evolution of treatment strategies. Aiming at the target. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
37. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist 10 (suppl 3): 20-29, 2005*
38. Hayes D. Angiogenesis as targeted therapy for breast cancer. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*

39. Burstein H, Spigel D, Kindsvogel K, et al. Metronomic chemotherapy with and without bevacizumab for advanced breast cancer: a randomized phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 94 (suppl 1): S6, abstract 4, 2005
40. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 28: 400-418, 2001
41. EORTC. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24: 3381-3387, 2006
 - 41a. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 7:756-65, 2006
42. Katz SJ, et al. Patterns and correlates of patient referral to surgeons for treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 271-276, 2007
43. Daly MB. Tamoxifen in ductal carcinoma in situ. *Semin Oncol* 33: 647-649, 2006
44. Rakovitch E, Franssen E, Kim J, et al. A comparison of risk perception and psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer *Breast Cancer Res and Treatment* 77: 285-293, 2003
45. Forbes J. Controversies in the use of sentinel nodes in elderly women. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
46. Galimberti V. International Breast Cancer Study Group Trial of sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 24: 210-211, 2006
47. Wood WC. Local control in the presence of metastases. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
48. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 24: 2743-2749, 2006

49. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 13: 776-782, 2006
50. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24: 1940-1949, 2006
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Clarke M, Collins R, Darby S, et al.). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-2106, 2005
52. Harris JR. State of the art of post-mastectomy radiation therapy. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
53. Orecchia R. Partial breast irradiation: ready for routine? *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
54. Pritchard K & Piccart M, for the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (Manuscript in preparation), 2007
55. Giordano SH, Duan Z, Kuo Ye, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer *J Clin Oncol* 24: 2750-2756, 2006
56. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. for the American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 24: 5091-5097, 2006
57. Winer E. Role of baseline staging and follow-up: between reassurance and economical constrains...or, just doing what is right for patient care. *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*
58. Timolati F, Ott D, Pentassuglia L, et al. Neuregulin-1 beta attenuates doxorubicin-induced alterations of excitation-contraction coupling and reduces oxidative stress in adult rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 41: 845-854, 2006
59. Levine M. Adjuvant therapy and thrombosis: how to avoid the problem? *St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007*

60. Phillips KA, Bernhard J. Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: current knowledge and research directions. *J Natl Cancer Inst* 95: 190-197, 2003
61. Burstein H. Quality of life and side effects of adjuvant treatment. Cognitive side effects of adjuvant treatments. *St. Gallen 2007. Breast* 2007; 16 (Suppl): Sxx.
62. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 22: 2233-2239, 2004
63. Partridge A. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
64. Oktay K, Sonmezer M. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 11: 422-434, 2006
65. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy *Ann Oncol* 16: 1855-1860, 2005
66. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 1671-1675, 2001
67. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 320: 474-478, 2000
68. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 10869-10874, 2001
69. Clarke CA, Glaser SL. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 24: 49, 2006
70. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 8418-8423, 2003
71. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 131: 18, 2007
- 71a Perez EA. Combining adjuvant chemotherapy with biological therapy. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
72. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007 (accepted for publication)

73. Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment. *Clin Breast Cancer* 7: 347-350, 2006
74. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 3: 540-551, 2006
- 74a. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1539-69, 2001
- 74b. Kurtz J, EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 38:1961-74, 2002
- 74c. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathingadapted radiotehrapy for breast cancer. *Int J Radiot Oncol Biol Phys* 65:1375-80, 2006
75. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007
76. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *JNCI Cancer Spectrum* 97: 1262-1271, 2005
77. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-62, 2005
78. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366: 455-462, 2005
79. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 23: 619-629, 2005

- 79zero. Jimenez-Gordo AM, De Las Heras B, Zamora P, et al.: Failure of Goserelin ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer: two case reports. *Gynecol Oncol* 76: 126-127, 2000
- 79a. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* epub Feb 14, 2007.
- 79b. Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruis JC, et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 86:1428-31, 2006
80. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354: 809-820, 2006
81. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 354: 2103-2111, 2006
82. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19: 602-611, 2001
83. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 14: 833-842, 2003
84. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330: 1253-1259, 1994
85. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 99: 196-205, 2007
86. www.toptenresearch.org

Appendix & Acknowledgements

Members of the Panel are listed below. All had a significant input to the discussion and manuscript.

Doctor Alberto Costa was unable to attend the conference, but provided input for the planning of the meeting and reviewed and approved the manuscript. Professors Henning Mouridsen and Arne

Wallgren were also unable to attend, but maintained significant input throughout the process and were represented by Bent Ejlersen and Per Karlsson, respectively, senior members of their research teams.

For the first time, a patient representative, Ingrid Kössler, joined the Panel.

- Matti Aapro M.D., Clinique de Genolier, 1 route du Muids, 1245 Genolier, Switzerland
- Kathy S. Albain M.D., Loyola University Medical Center, Cardinal Bernardin Cancer Center, Maywood, IL 60153, USA
- Jonas Bergh M.D., Dept. of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Institute and Hospital 17176 Stockholm, Sweden
- Harold Burstein M.D., Ph.D., Dept. of Medical Oncology/Solid Tumor Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, MA 02115, USA
- Robert Carlson M.D., Division of Oncology and Stanford Medical Informatics, Stanford University, Stanford, CA 94305-5826, USA
- Monica Castiglione-Gertsch M.D., International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Effingerstrasse 40, 3008 Bern, Switzerland
- Alan S. Coates M.D., International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia
- Marco Colleoni M.D., Division of Medical Oncology, European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy
- Alberto Costa M.D., Dept. of Breast Surgery, Fondazione S. Maugeri, Via A. Ferrata 8, 27100 Pavia, Italy (Absent)
- Jack Cuzick Ph.D., Cancer Research, UK Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary College, University of London, Charterhouse Square, London EC1M 6BQ, UK
- Nancy Davidson M.D., Sidney Kimmel Cancer Center of Johns Hopkins, 1650 Orleans St., Room 409, Baltimore, MD 21231-1000, USA
- Angelo Di Leo M.D., «Sandro Pitigliani» Medical Oncology Unit, Department of Oncology, Hospital of Prato, Piazza dell'Ospedale, 59100 Prato, Italy

- John F. Forbes M.D., Dept. of Surgical Oncology, University of Newcastle, Locked Bag 7, Hunter Region Mail Centre, NSW 2310, Australia
- Richard D. Gelber Ph.D., Dept. of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Str., Boston, MA 02115, USA
- John H. Glick M.D., University of Pennsylvania Cancer Center, 16 Penn Tower, 3400 Spruce St., Philadelphia PA 19104-4283, USA
- Joseph Gligorov M.D., Medical Oncology, CancerEst, Tenon Hospital, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France
- Aron Goldhirsch M.D., International Breast Cancer Study Group, Oncology Institute of Southern Switzerland, 6500 Bellinzona, Switzerland, and European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy (**Chairman**)
- Paul Goss M.D., Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, 55 Fruit St., Boston, MA 02114, USA
- Jay Harris M.D., Dept. of Radiation Oncology, Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, 44 Binney St., Boston, MA 02115, USA
- James N. Ingle M.D., Mayo Clinic, 200 First St. S.W., Rochester, MN 55905, USA
- Raimund Jakesz M.D., University of Vienna, Dept. of General Surgery, Waehringuer Guertel 18-20, 1090 Wien, Austria
- Jacek Jassem M.D. Medical University of Gdansk, Dept. of Oncology & Radiotherapy, Debinki St. 7, 80-211 Gdansk, Poland
- Manfred Kaufmann M.D., Dept. of Gynecology and Obstetrics, Goethe University, Theodor Stern Kai 7, 60596 Frankfurt am Main, Germany
- Ingrid Kössler, President Europa Donna, Bröstkancerföreningarnas Riksorganisation-BRO, Box 1386, 172 27 Sundbyberg, Sweden
- Louis Mauriac M.D., Institute Bergonié, 229, Cours d'Argonne, 33076 Bordeaux, France
- Monica Morrow M.D., Chairman, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Avenue, Philadelphia, PA 19111-2497, USA
- Henning T. Mouridsen M.D., Dept. of Oncology 5074, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark (Absent) (Substituted by Bent Ejlersen M.D., Dept. of Oncology, Bldg. 5012 Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark)
- Moise Namer M.D., Centre Antoine Lacassagne, 33 Av. Valombrose, 06189 Nice Cedex, France
- Larry Norton M.D., [Director of Breast Cancer Programs, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center](#), 1275 York Avenue, New York, NY 10021, USA (Absent)
- Martine J. Piccart-Gebhart M.D., Ph.D., Dept. of Medicine, Institut Jules Bordet, Rue Héger-Bordet 1, 1000 Brussels, Belgium

- Kurt Possinger M.D., Universitätsklinikum Charité, Onkologie/Hämatologie, Schumannstrasse 20-21, 10098 Berlin, Germany
- Kathleen Pritchard M.D., Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center, Head Clinical Trials & Epidemiology, 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON M4N 3M5, Canada
- Emiel JT Rutgers M.D., The Netherlands Cancer Institute, Dept. of Surgery, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands
- Vladimir F. Semiglazov M.D., Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny-2 197758 St. Petersburg, Russia
- Ian Smith M.D., Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London, SW3 6JJ, UK
- Beat Thürlimann M.D., Medizinische Onkologie, Haus 06, Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen, Switzerland
- Giuseppe Viale M.D., Dept. of Pathology, European Institute of Oncology and University of Milan, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy
- Arne Wallgren M.D., Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Oncology, 413 45 Göteborg, Sweden (Substituted by Per Karlsson M.D., Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Oncology, 413 45 Göteborg, Sweden)
- Toru Watanabe M.D., Ph.D., Department of Medicine, Hamamatsu Oncology Center, Hamamatsu, Shizuoka, Japan
- Eric P. Winer M.D., Breast Oncology Center, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, MA, 02115, USA
- William C. Wood M.D., Dept. of Surgery, Emory University School of Medicine, 1364 Clifton Road, N.E. Atlanta, GA 30322, USA (**Chairman**)

The authors thank the Participants in the 10th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer for many useful remarks and for substantial contributions to the process. We acknowledge the substantial contributions of Dr. Giuseppe Curigliano, and Mrs. Shari Gelber. We also thank Professor Umberto Veronesi for his guidance and Dr. Franco Nolè for his thoughtful remarks. This work is dedicated to the memory of Dr. John Bryant who, as senior statistician with the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, made significant contributions to the conduct and interpretation of early breast cancer clinical trials.

Table 1: Recent research findings presented at the 10th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer and their implications for patient care

Field or Treatment	Status of research / Implications for patient care
Genetic susceptibility and therapeutic implications	<p>Overall, inherited genetic susceptibility accounts for only about 5-10% of breast cancer (6). Discovered genes include BRCA1 (20-40% of hereditary breast cancers), BRCA2 (10-30%), TP53 (<1%), PTEN (<1%), ATM, CHK2, STK11 (about 1%), Fanconi's Anemia genes (about 1%) (7). BRCA 1 tumors are typically poorly differentiated, ER, PgR and HER2/<i>neu</i> negative, often with basal-like phenotype, EGFR positive, cyclin E positive, express basal keratins and have little DCIS. BRCA1-deficient cells were found to be hypersensitive to platinum compounds and PARP.1 [poly(ADP-ribose) polymerase-1] inhibitors, which have shown efficacy in basal-like tumors (8). Carriers of mutations of BRCA1 and BRCA2 were investigated for the effects of bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy (BPSO) (9) or for bilateral or contralateral mastectomy (10) for reduction of the risk of breast and ovarian cancer.</p> <p>MRI is sensitive and cost effective for follow up of BRCA1 carriers (less so for BRCA2 carriers) (11). The cost-effectiveness of adding MRI to mammography varies greatly by age.</p>
Pathology of breast cancer	<p>Pathological heterogeneity of breast cancer was substantially enhanced by the recognition of cellular markers through immunohistological and molecular classifications. These include lobular and ductal invasive cancers, but also basal-like cancers bearing various molecular markers of myoepithelial cells. Luminal types A, B, C, normal breast, HER2-positive, and basal-like phenotypes have been reproducibly separated (12, 13, 14).</p> <p>Reliability of the pathological diagnosis (15), quality determination of the degree of endocrine responsiveness, through hormone receptors (16) and HER2/<i>neu</i> status for response to trastuzumab (17) are essential for a proper treatment allocation.</p>
Endocrine therapies, estrogen and	<p>Estrogen receptor positive breast cancer, although endocrine responsive, might develop resistance to endocrine therapies through altered transcription of</p>

Field or Treatment	Status of research / Implications for patient care
progesterone receptors and epithelial growth factors	<p>progesterone receptors (18), through the presence of amplified epithelial growth factors (19), and through acquired resistance to aromatase inhibitors (AIs) by altered apoptosis, which might be reversed by the use of low dose estrogens (20). Overcoming resistance to AIs through the therapeutic association between endocrine therapies and epithelial growth factors or IGF inhibitors, MTor inhibitors, and antiangiogenesis has been described (21). It is now recognized that the efficacy of tamoxifen might be compromised due to altered metabolism of this drug through altered transformation into its active metabolite due to constitutional or induced alteration of CYP2D6 (22). Some selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants can affect tamoxifen metabolism.</p> <p>Comparisons between AIs are being studied in randomized clinical trials. Indirect comparisons do not seem to demonstrate reasons to prefer one or other of the available agents (23). Difference in the intensity of recording and grading undesirable effects may account for apparent differences in side effects (24). More than 10,000 patients will be included in trials which directly compare different AIs (MA-27 and FACE) (23).</p>
Chemotherapy regimens and their interaction with endocrine responsiveness	<p>New information on the degree of responsiveness to chemotherapy of cohorts of patients selected according to the type of disease emerged as an important feature. The effectiveness of chemotherapy advances may depend on estrogen receptor status (25).</p> <p>Taxane combinations are effective in the adjuvant setting but especially in cohorts of patients with endocrine non-responsive or incompletely responsive tumors. Exploratory analyses to identify those for whom the addition of a taxane-containing regimen might be superfluous has not been attempted (26, 27, 28). The question on how best to schedule taxanes seemed to favor the weekly administration of paclitaxel, or the three-weekly docetaxel, but must be best studied within the context of optimal ER, PgR and HER2 determination (26, 27, 29).</p> <p>Microtubule binding protein Tau was identified as a new marker of response to paclitaxel. Its low expression was associated with increased sensitivity to paclitaxel in human breast cancers, while its down regulation increased their sensitivity to paclitaxel but not to anthracyclines (30).</p>

Field or Treatment	Status of research / Implications for patient care
	<p>Retrospective studies suggest that topoisomerase II alpha (topo II) gene amplification and protein overexpression predict anthracycline efficacy. Protein levels are however regulated by proliferation signals, independently of topo II gene status. It was suggested that studies on topo II gene amplification might be more useful if conducted in biologically more homogeneous populations (i.e., with similar proliferation, HER2 overexpression, and endocrine responsiveness patterns) (31).</p> <p>Basal-like tumors, many of which are associated with BRCA1 mutation, were found to be particularly sensitive to DNA damaging chemotherapy such as platinum compounds or classical alkylating agents. This information is from small retrospective studies and thus controversial (32).</p>
Immunity and vaccinations	<p>Attempts at tumor immunotherapy have an unsuccessful history extending for more than a century. Current vaccines include HER2/neu protein, which has been shown to be immunogenic but has yet to demonstrate therapeutic efficacy (33).</p>
Targeted biological therapies	<p>Molecular testing may identify new features to aid therapeutic targeting (34). Lapatinib has shown significant efficacy (together with capecitabine) in advanced breast cancer after failure of trastuzumab (35). Its testing in the adjuvant setting is imminent (36).</p> <p>Bevacizumab has shown efficacy when combined with capecitabine and taxanes in advanced breast cancer (37), and the drug will be tested in the adjuvant setting – E5103 Trial (38).</p> <p>Combined bevacizumab with trastuzumab has shown efficacy in metastatic disease (38). Other promising treatments include combination therapy with bevacizumab and a tyrosine kinase inhibitor and combining anti-VEGF therapy with metronomic chemotherapy (39)</p>
Ductal carcinoma <i>in situ</i> (DCIS; DIN)	<p>DCIS is more commonly diagnosed in the screening era. DCIS is usually treated with surgical excision. Radiation therapy and / or tamoxifen may be added in selected cases (40, 41, 41a, 42, 43).</p> <p>Women with DCIS frequently overestimate their risk of recurrence and</p>

Field or Treatment	Status of research / Implications for patient care
	<p>mortality and should be reassured accordingly (44).</p> <p>There remains a need for predictors of which cases of DCIS are more likely to recur.</p>
<p>Surgical treatments: focus on sentinel node evaluations and surgery of the breast during course of metastatic disease</p>	<p>Sentinel node biopsy was accepted as reliable and safe even in elderly patients (45). Avoidance of axillary dissection reduces morbidity of local regional therapy. Avoiding axillary dissection despite micrometastatic sentinel lymph node involvement is a subject of ongoing randomized clinical trial research (46).</p> <p>Special problems arise with surgery in the setting of metastatic disease. There is a lack of evidence but in selected cases primary tumor resection or removal of accessible metastases may be considered (47, 48). Prospective trials are required in patients with limited metastatic burden to formally assess the value of surgical excision plus or minus radiation therapy aimed at removal of all detectable disease (49).</p>
<p>Preoperative systemic therapy</p>	<p>The primary objective of this therapy is to improve resectability and cosmesis (50). Assessment of responsiveness to preoperative therapy may in the future be useful in selection of postoperative adjuvant therapy.</p>
<p>Radiation therapy in early breast cancer</p>	<p>Treatments which achieved a reduction in local recurrence were also associated with a real albeit lesser reduction in mortality with more prolonged follow up (51).</p> <p>In practical terms this was felt to justify post-mastectomy radiation therapy for all patients with 4 or more involved lymph nodes, while the indication for such therapy with 1-3 nodes was less clear and patients with node-negative disease do not require post-mastectomy irradiation if not otherwise indicated (e.g. T4). Modern radiation therapy techniques allow reduction of normal tissue damage to heart and lungs (52).</p> <p>Radiation therapy limited to the part of the breast closest to the site of the excised tumor (accelerated partial breast irradiation, APBI) was discussed but definitive results of ongoing trials are awaited (53).</p>
<p>Adjuvant therapies for older women with</p>	<p>Review of patients with ER-poor disease in the EBCTCG overview revealed a benefit of chemotherapy which was substantial and similar in all age groups</p>

Field or Treatment	Status of research / Implications for patient care
breast cancer	(54). Similarly, a review of population based data from the SEER and Medicare databases suggested that the beneficial impact of chemotherapy on survival was best seen in patients with ER-negative disease (55). Ongoing randomized trials in this population are investigating chemotherapy regimens selected for relatively low morbidity.
Staging & follow-up of patients after successful treatment of operable breast cancer	The benefits of extensive staging procedures in patients with early breast cancer have not been established. Similarly, during follow up the ASCO guidelines recommend history and physical examination, breast self examination, annual mammography and pelvic examination, and appropriate assessment of bone health. Other procedures such as blood tests, chest x-ray, bone scan, CT, MRI, PET and tumor markers are not recommended (56, 57).
Specific quality of life issues: cardiovascular side effects, cognitive function, fertility and menopausal symptoms	<p>Trastuzumab induced cardiac dysfunction is largely reversible based on short observations. Prolonged oxidative stress associated with anthracyclines may lead to myocyte necrosis and irreversible cardiac dysfunction (58).</p> <p>Association between malignancy and thrombosis is long established. Mechanisms include invasion of vessel walls and more recently specific anticancer agents and vascular access catheters. Risk of thrombosis may be reduced by selection of anticancer agents (e.g. aromatase inhibitors in place of tamoxifen and avoiding concurrent tamoxifen and cytotoxic therapy). Screening for increased thrombotic predisposition is not routinely recommended and antithrombotic prophylaxis should be limited to unusual cases with a history of idiopathic thrombosis who require relevant cancer therapies (59).</p> <p>Cognitive dysfunction after chemotherapy («chemo-brain») is frequently perceived by patients (60), though objective psychological testing correlates poorly with subjective experience (61). Functional imaging documents variable areas of brain activation but their significance remains uncertain (62)</p> <p>Maintaining fertility: women who wish to maintain fertility may prefer to avoid systemic adjuvant therapy in situations in which it is only marginally indicated. Ongoing research is investigating a possible protective role for</p>

Field or Treatment	Status of research / Implications for patient care
	<p>LHRH agonists during chemotherapy especially for patients with endocrine non-responsive tumors in whom no benefit could be anticipated from therapy induced ovarian suppression (63). Cryopreservation of ovarian tissue, oocytes or embryos may be considered (64).</p> <p>Avoiding premature menopause: even in patients who do not become immediately amenorrheic, menopause occurs earlier following chemotherapy, particularly in patients aged 40 years or older who received prolonged cytotoxic regimens (64).</p> <p>Breast cancer diagnosed during pregnancy: breast cancer diagnosed during pregnancy poses therapeutic problems particularly requiring delay in radiation therapy until after delivery and delay of chemotherapy at least until completion of organogenesis (65). Several cytotoxics and endocrine agents are contraindicated throughout pregnancy.</p> <p>Safety of pregnancy after the diagnosis of breast cancer: most observational studies of pregnancy following treatment for breast cancer are reassuring and do not suggest that this carries a danger of breast cancer recurrence (66, 67).</p>

Appendix Table 4. Treatment allocation by therapeutic target and risk categories. Treatment options in each cell are listed in the order of preference (see text).

see separate file

87. evaluating letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 94 (suppl 1): S13, Abstract 44, 2005
88. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 24: 3032-3038, 2006
89. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *JNCI Cancer Spectrum* 98: 1571-1581, 2006
90. Ariazi EA. Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin Cancer Res* 11: 865s-870s, 2005
91. Ariazi EA. Emerging principles for the development of resistance to antihormonal therapy: implications for the clinical utility of fulvestrant. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102: 128-138, 2006
92. Goss P. Application of aromatase inhibitors in endocrine responsive breast cancer. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
93. Goetz MP. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 101: 113-121, 2007
94. Smith I. The evolution of adjuvant endocrine therapy. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
95. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 25: 486-492, 2007
96. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295: 1658–1667, 2006

書式変更：箇条書きと段落番号

97. Martin M. Benefit with adjuvant taxanes and endocrine responsiveness. St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007
98. Hudis C. Taxing the taxanes as adjuvant therapy for breast cancer. St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007
99. Hayes D, et al. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition; June 20 Supplement) 24: 510, 2006
100. Dang D, Hudis C. Adjuvant taxanes in the treatment of breast cancer: no longer at the tip of the iceberg. Clin Breast Cancer 7: 51-58, 2006
101. [Rouzier R, Rajan R, Wagner P, Hess KR et al. Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. Proc Natl Acad Sci USA 102:8315-20, 2005.](#)
102. Di Leo A. Using specific cytotoxics with a targeted mind. St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007
103. James CR, [Quinn JE](#), [Mullan PB](#) et al. BRCA1, a Potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. Oncologist 12: 142-150, 2007
104. Curigliano G, Spitaleri G, Pietri E, et al. Breast cancer vaccines: a clinical reality or fairy tale? Ann Oncol 17: 750-762, 2006
105. Sledge GW. The evolution of targeted biologic therapies. St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007
106. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355: 2783-2785, 2006
107. Piccart-Gebhart M. The evolution of treatment strategies. Aiming at the target. St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007
108. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist 10 (suppl 3): 20-29, 2005
109. Hayes D. Angiogenesis as targeted therapy for breast cancer. St. Gallen 2007. Breast 16 (Suppl): Sxx, 2007
110. Burstein H, Spigel D, Kindsvogel K, et al. Metronomic chemotherapy with and without bevacizumab for advanced breast cancer: a randomized phase II study. Breast Cancer Res Treat 94 (suppl 1): S6, abstract 4, 2005

削除: Wagner

削除: P, et al. Microtubule Associated Protein (MAP)-Tau: a novel mediator of paclitaxel sensitivity in vitro and in vivo. Cell Cycle 4: 1149-1152, 2005

111. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 28: 400-418, 2001
112. EORTC. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24: 3381-3387, 2006
- [41a. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 7:756-65, 2006](#)
113. Katz SJ, et al. Patterns and correlates of patient referral to surgeons for treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 271-276, 2007
114. Daly MB. Tamoxifen in ductal carcinoma in situ. *Semin Oncol* 33: 647-649, 2006
115. Rakovitch E, Franssen E, Kim J, et al. A comparison of risk perception and psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer *Breast Cancer Res and Treatment* 77: 285-293, 2003
116. Forbes J. Controversies in the use of sentinel nodes in elderly women. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
117. Galimberti V. International Breast Cancer Study Group Trial of sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 24: 210-211, 2006
118. Wood WC. Local control in the presence of metastases. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
119. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 24: 2743-2749, 2006
120. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 13: 776-782, 2006

121. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24: 1940-1949, 2006
122. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Clarke M, Collins R, Darby S, et al.). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-2106, 2005
123. Harris JR. State of the art of post-mastectomy radiation therapy. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
124. Orecchia R. Partial breast irradiation: ready for routine? *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
125. Pritchard K & Piccart M, for the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (Manuscript in preparation), 2007
126. Giordano SH, Duan Z, Kuo Ye, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer *J Clin Oncol* 24: 2750-2756, 2006
127. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. for the American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 24: 5091-5097, 2006
128. Winer E. Role of baseline staging and follow-up: between reassurance and economical constraints...or, just doing what is right for patient care. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
129. Timolati F, Ott D, Pentassuglia L, et al. Neuregulin-1 beta attenuates doxorubicin-induced alterations of excitation-contraction coupling and reduces oxidative stress in adult rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 41: 845-854, 2006
130. Levine M. Adjuvant therapy and thrombosis: how to avoid the problem? *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
131. Phillips KA, Bernhard J. Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: current knowledge and research directions. *J Natl Cancer Inst* 95: 190-197, 2003
132. Burstein H. Quality of life and side effects of adjuvant treatment. Cognitive side effects of adjuvant treatments. *St. Gallen 2007. Breast* 2007; 16 (Suppl): Sxx.

133. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 22: 2233-2239, 2004
134. Partridge A. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
135. Oktay K, Sonmezer M. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 11: 422-434, 2006
136. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy *Ann Oncol* 16: 1855-1860, 2005
137. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 1671-1675, 2001
138. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 320: 474-478, 2000
139. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 10869-10874, 2001
140. Clarke CA, Glaser SL. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 24: 49, 2006
141. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 8418-8423, 2003
142. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 131: 18, 2007
- 71a Perez EA. Combining adjuvant chemotherapy with biological therapy. *St. Gallen 2007. Breast* 16 (Suppl): Sxx, 2007
143. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007 (accepted for publication)
144. Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment. *Clin Breast Cancer* 7: 347-350, 2006
145. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 3: 540-551, 2006

書式変更: 英語 (米国)

[74a. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19:1539-69, 2001](#)

書式変更: インデント: 左: 9.5 mm

[74b. Kurtz J, EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. Eur J Cancer 38:1961-74, 2002](#)

[74c. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathingadapted radiotehrapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:1375-80, 2006](#)

書式変更: デンマーク語

書式変更: 英語 (米国)

146. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007

147. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. JNCI Cancer Spectrum 97: 1262-1271, 2005

148. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365: 60-62, 2005

149. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 366: 455-462, 2005

150. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 23: 619-629, 2005

書式変更: フォントの色: 黒

[79zero. Jimenez-Gordo AM, De Las Heras B, Zamora P, et al.: Failure of Goserelin ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer: two case reports. Gynecol Oncol 76: 126-127, 2000](#)

書式変更: インデント: 左: 6.3 mm

[79a. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol epub Feb 14, 2007.](#)

書式変更: フォント: (英) Times New Roman, 12 pt, 太字 (なし)

[79b. Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruis JC, et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. Fertil Steril 86:1428-31, 2006](#)

151. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354: 809-820, 2006
152. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 354: 2103-2111, 2006
153. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19: 602-611, 2001
154. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 14: 833-842, 2003
155. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330: 1253-1259, 1994
156. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 99: 196-205, 2007