

治療閾（しきい）値：早期乳癌の初期治療に関する

ザンクトガレン国際専門家合意会議 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)

この論文はパネリストの間で数回の推敲を重ねた後、2009年5月5日にAnnals of Oncologyに投稿されたものをNPO法人がん情報局翻訳部で日本語訳したものである。日本語訳に当たっては可能な限り原文に忠実に訳すようにしたが、意識した部分も結構ある。訳者の手元には英語の原文があるが、現時点では、Dr. Goldhirschらの了解を得ていないので公表できない。日本語訳は訳者の責任において当法人のホームページ上に公開する目的は、一日も早く日本の乳癌診療の質的、量的レベルの向上に寄与することを期待するものである。なお、引用文献の掲載は作業中であり、原文のすべての引用文献を割りつけてはおらず、エンドノートのサイテーションの形のままである。おいおい作業を進めていく予定ではあるがいつになるのかわからない。

2009年5月7日

日本語訳担当：NPO法人がん情報局翻訳部 渡辺亨、田原梨絵、渡辺露敏

抄録

2009年3月に開催された早期乳癌の初期治療に関する第11回ザンクトガレン（スイス）専門家合意会議では、効果予測因子に基づいて特定しうる患者群に合わせた標的治療を術後療法に使用するという、2007年に提唱された考え方が引き続き重視された。

エストロゲン受容体（ER）がわずかでも陽性ならば、内分泌療法の使用を正当化する十分な根拠となる。標準的な基準によるHER2の過剰発現または増幅は、きわめて低リスクの浸潤癌を除いて抗HER2治療の適応となる。当然の結果として、ER、HER2測定は確実かつ正確に行われなければいけない。

リスク因子の役割として「リスクそれ自体は標的ではない」ことを認識することによって、術後療法における細胞毒性の抗がん剤の適応はかなり洗練された。多遺伝子発現分析を含めた増殖指標は、この点においても重要であることが認識された。

このように、個々の全身的治療手段を適応する際のしきい値は、意思決定アルゴリズムを明確にするために、それぞれに異なった基準に従って決定される。

はじめに

第11回ザンクトガレン（スイス）専門家合意会議は2009年3月、101カ国から4800人以上が参加して開催された。今回のコンセンサスには、早期乳癌の初期治療に関して、2007年の第10回以降に得られた新しい知見を加えたが、抜本的に異なったアルゴリズムを提唱している。乳癌の多様性の背景となる腫瘍病型について理解が深まれば深まるほど、治療選択を精密化する機会は多くなる。臨床試験は有効な治療を確認するためには大変有用であるが、個々の患者にとっての最適な治療を特定するには不十分である。たとえば、局所治療は平均すれば生存率を改善させるためには非常に重要であり、とくにその効果は低リスク患者において大きい。高リスクの患者では遠隔転移のリスクを考慮し対象とすることのほうがはるかに重要である。同様に細胞毒性化学療法は内分泌反応性乳癌に対して内分泌療法を行う患者に対しては、平均すれば効果は認められるものの、従来の病理学的検討や新しい多遺伝子発現解析を用いることによって、化学療法の追加効果が全くあるいはほとんど認められない患者群も同定することができる。

このレポートの目的は、一人ひとりの患者の治療について、それぞれの治療を適応するかしないかを判断することができるように、発展しつづける知識を合理的に適応することを支援することである。

ザンクトガレン2009 ニュースとプログレス

遺伝学、腫瘍生物学、実験的治療、外科学、放射線腫瘍学および全身的薬物療法の領域の新しい情報が発表された。これらの新情報のいくつかは表1にまとめてある。この情報を踏まえて、世界各国から選びぬかれた43名の乳癌診療の専門家パネル（付録を参照）は、早期乳癌の治療選択において推奨すべき原則を構築するため、特定の問題を改めて検討した。

表1 乳癌の初期治療に関する第11回ザンクトガレン国際会議で発表された最近の研究成果とそれらの患者治療における意義

治療領域	研究の現状 / 患者治療における意義
疫学と乳癌罹患率の変化	米国、英国など、いくつかの国で見られる乳癌罹患率の低下は、閉経後女性におけるホルモン補充療法使用の減少の結果である{Chlebowski, 2009 #2066}。この事実は、エストロゲン、プロゲステロン製剤使用が原因と考えられる乳癌罹患率の上昇（発癌誘発？ 臨床下レベルの乳癌の発育促進？）は、少なくとも部分的には可逆的であると考えられることを物語っている。
遺伝的素因	十分に確立された浸透度の高い遺伝子BRCA1とBRCA2は、多数の変異（それぞれ2000前後）あるため技術的に検査が困難となっている。ある特定の地域のBRCAの創始者変異は、変異の発見をより容易にしている。全ゲノムを対象とした関連研究により発見された遺伝子異常は、乳癌発症のリスク上昇はわずかだが比較的頻度は高い。これらの遺伝子異常は、生物学的には大変興味深く、わずかにリスクの高い女性を同定することはできるだろうが、カウンセリングの対象となることはほとんどない{Foulkes, 2008 #1983}。BRCA1 遺伝子変異の表現型はトリプルネガティブ乳癌をとり、新しい治療開発としては、PARP阻害剤やDNA障害作用を有する薬剤などが必要である{Rottenberg, 2008 #2068}。
SERM による化学的予防	骨粗鬆症を有する8000名の閉経後女性を対象としたラソフォキシフェンの乳癌発症予防研究5年の成績が発表された。この試験では、ラソフォキシフェン0.5mg、0.25mg、およびプラセボ投与の3群比較が行われ、0.5mg投与により、ER陽性乳癌発症予防、全乳癌の発症予防、椎体骨折、椎体以外の骨折、脳卒中、虚血性心疾患の予防効果などが確認された。これらの種々の改善効果は、タモキシフェンよりも優れているかもしれない。とくに、子宮内膜癌の増加はなかった。しかし、タモキシフェン同様、血栓塞栓症の頻度は増加した。

治療領域	研究の現状 / 患者治療における異議
全遺伝的研究	シストロームとは、遺伝子全体に及び相互に関連し合う因子の完全な組み合わせを合体させる概念である。技術の発展によって我々は、例えばステロイド受容体に関する経路など特定の経路に影響を与えるような事象を、遺伝的にも後成的にもより包括的に捉えることができるようになった。ステロイド受容体シストロームでは、これらの研究によって FoxA1が重要な構成因子であることがわかった。経験的モデルにおいて、タモキシフェンの効果は、PAX2とAIB-1のバランスによって制御されているHER2の抑制を必要とすることが示されている。
幹細胞	乳癌領域における幹細胞仮説は、動物実験モデルでaldefluorによって識別される細胞亜集団は独自に腫瘍を移植することが可能であり、自己新生幹細胞の特徴を持つようである、という前臨床研究によってさらに支持される。組織のマイクロアレイにそのような細胞が存在することは、相対的に予後が悪いことを示唆する。
マイクロRNA	マイクロRNA、特にmiR-335 and miR-206は細胞移行を防ぐことによって転移に影響を与え、一方、miR-126は細胞増殖を抑制する。これらのマイクロRNAは高度転移能を有する癌で欠損している可能性があり、予後不良を示唆する特徴と関連している。動物モデルにおいて特定のマイクロRNAの再挿入は転移抑制に寄与することが証明されている。
細胞機構でのネットワーク	細胞が生存するための機序が進化するには、単純な直線上の機序よりはむしろ多数のネットワークの相互作用が必要とされる。このため、癌細胞を攻撃するためには、問題はより複雑となる。もし、ネットワークの決定的な初期の段階において二以上の動揺が加えられると、より成功の道が開けるようである。具体例としてはHERを含むEGF受容体ファミリーが挙げられる。
循環腫瘍細胞	循環腫瘍細胞（CTC）は予後不良因子として多く研究されている（まだルーチンに使用できる段階ではない）。新しい技術によって 個々の循環細胞の表現型マーカーを識別できるようになり、患者の腫瘍の全体的な特徴と相異なる場合があることが証明されている。それ故、例えば、主病巣がHER2陰性であっても、循環腫瘍細胞においてHER2の過剰発現が見られれば標的治療の対象となる可能性がある。この戦略は現在、研究段階である。最近の研究では、ある循環腫瘍細胞は乳癌幹細胞に相当するかもしれないという可能性を調べている。

治療領域	研究の現状 / 患者治療における異議
血管新生	近年、抗血管新生療法により、転移病変での効果がえられているが、まだ過渡期の段階であると考えられる。長期的にみると、血管新生阻害薬はリバウンドとして血管新生を生じてしまう可能性があり、前臨床試験においては腫瘍の増殖、転移を生じることが示されている。この腫瘍増殖のメカニズムとしては、ある種の抗癌剤によって循環内皮細胞の数が増加することが原因であるかもしれない重要なことに、この効果はメトロノミック化学療法と併用された場合にはみられない。血管新生阻害剤とメトロノミック化学療法との併用による長期治療はVEGFの劇的な著しい減少を生じ、ひいては転移性乳癌において実質的な臨床効果をもたらす可能性がある。悪性腫瘍の治療において、癌の血管新生のタイプとVEGFが関わる程度が重要な治療戦略因子となるかもしれない。血管新生阻害療法はアジュバンド療法においては研究段階である（臨床試験外ではルーチンでの使用は推奨されない）。
内分泌療法への新たな可能性	エストロゲンの除去の抵抗を示す細胞においては、エストロゲン効果の機序はアポトーシスであり、これはカルシウム流入量の増加によって生じる。アポトーシスはGPR30によって増加し、それはG-1として知られるアゴニストによって誘導され得る。血管新生阻害薬はタモキシフェンの効果を増強する。このエストロゲン効果に耐性を示す細胞はグルタチオンが豊富であり、BSOによってグルタチオンを枯渇させるとエストロゲン感受性を全体的に取り戻す。
クロストークによる治療への抵抗	エストロゲン受容体とHER2経路の間のクロストークがさらに研究され、それらはお互いに耐性機序として作用することが示されている。これは、理論的には抗エストロゲン療法とEGFRファミリーを標的とした薬剤との併用の研究に向かうことになる。例えばゲフィチニブとタモキシフェンやアナストロゾールの併用、ラパチニブとレトロゾールの併用などである。
薬理遺伝学	すべてではないが過半数の研究で、CYP2D6の遺伝子変異やある抗うつ薬の使用がタモキシフェン治療を受けた患者における予後の悪さに関連していることを示した。これらの中のある患者群では、タモキシフェンの投与量を増やすことによってエンドキシフェンへの代謝の低下を補完することができるかもしれない、と示唆されている。
新しい画像診断法	ホルモン受容体やHER2を標的とした機能的な画像診断方法は、研究段階にある。

治療領域	研究の現状 / 患者治療における異議
多遺伝子解析	<p>多遺伝子解析は従来の病理学的解析から得られる予後情報に加えることが広く提案されており、ある状況下では、患者群において、術後内分泌療法に化学療法を加える意義があるかないかを見分けることができる。臨床実態調査によると、遺伝子解析から得られた情報によって約30%の症例では治療決定に変更が生じており、主に化学療法を施行しないという変更であった。この妥当性を評価するさらなる臨床試験が進行中である。これらの解析法をER陰性患者に適用可能かどうかについてはデータが全く無い。様々な遺伝子プロファイルを比較した研究では、サンプリンググループにおいて、ステロイドホルモン受容体経路、上皮増殖因子機構、増殖マーカーの遺伝子発現活性は共通であることが示されている。前者は特定の治療選択において有用であるかもしれないが、有力な予後情報は増殖マーカーから得られるようである。</p>
分子学的特徴と病理学的特徴の統合	<p>臨床病理的情報と分子学的情報が統合され、より、信頼できる堅固な予後推測、治療効果予測モデルが構築されるかもしれない。最良の病理と最も正確性のあるマーカーでの評価は有用な治療を選択するにあたり鍵となり、分子解析を適切に取り入れることによってより有力なものとなる。</p>
外科的治療	<p>術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果は、メタアナリシスでも信頼できると評価され、単一施設からの報告でも経験的にも支持されている。十分な外科的断端の距離の定義については意見が分かれるところであり、北米の放射線腫瘍医の大多数は腫瘍が断端面に存在していなければ断端陰性であるとの概念を呈しているのに対し、外科医やヨーロッパの放射線腫瘍医は断端面から2~5mmの距離が必要だと考えている。断端面に浸潤癌が存在すると同側の乳房内再発が増加する。DCISにおいて断端からより大きく距離をとる必要があるというエビデンスがあり、それはその非連続的に広がりをもつ特徴を反映しているのであろう。</p> <p>LCISは断端に存在しても再切除の適応とは考えられていない。センチネルリンパ節生検で微小転移 (<2mm) のみが存在した場合に腋窩郭清が必要かについては臨床研究が進行中である。一方、ある研究では追跡期間中央値39ヶ月において腋窩再発率は2%以下であると報告されている。対側乳房の予防的切除は増加傾向にあるが、いくつかの研究においてその論拠が不十分のままであり、これが生命予後を改善するというエビデンスは不足している。</p>

治療領域	研究の現状 / 患者治療における異議
放射線治療	部分乳房照射はいくつかの臨床試験において研究されているがまだ実験段階である。その一つの応用としては、リンパ腫の治療として以前に乳房の一部に照射を受けたことのある患者に対して適応があるかもしれない。乳房切除後照射の最近の研究の結果、平均すると局所再発4例を防ぐ毎に1例の死亡が免れるという結果であった。再発リスクがかなり高い患者においては、遠隔転移が最も生命に関わり、局所制御はあまり重要ではない。それに反して、低リスク群においては、その比率は、より望ましい結果でありであり、1例の局所再発をおさえる毎に1例の死亡が免れると報告されている。加速部分乳房照射はまだ研究段階であるが、アメリカ治療放射線腫瘍学会は研究外でこの技術の適応となるかもしれない患者に対するガイドラインを提供している。
内分泌療法	タモキシフェン単独、またはタモキシフェンと卵巣機能抑制の併用による5年間の治療は内分泌反応性の閉経前乳癌において標準治療である。最近の一連の臨床試験結果では、ホルモン受容体陽性閉経後乳癌におけるアロマターゼ阻害薬の有用性が支持されているが、一部ではその有用性の程度を疑問視する声もある。AIsによる恩恵は再発リスクがより高い患者において特に著明であるかもしれない。再発リスクがとても低い患者にとっては、最初の5年間でタモキシフェンと比較してAIを使用する利点はほとんどないようである。そのような患者にとっては、最大限に継続可能であり、QOLや健康状態への影響が最小限な、最も忍容性の高い薬剤を選ぶことが賢明であろう。研究結果によって支持されているアロマターゼ阻害薬の投与期間は2～5年間である。
抗 HER2 療法	腫瘍径が1 cmより小さい患者でも、HER2陽性は悪い予後因子であるとのいくつかのエビデンスがあるが、これらの患者群において、ステロイドホルモン受容体の状態と内分泌あるいは細胞毒性抗がん剤治療の効果との関連性はまだ明らかではない。
化学療法	個々の抗癌剤に対する反応性を予測する特定のマーカーはない。たくさん異なるレジメンが使用されているが、どのレジメンが適応となるかという指標は明らかではない。抗癌剤への反応性は、薬剤の特性からというよりは、ERが低く、HER2の過剰発現があり、増殖能が高いということから一般的に予測される。
術前化学療法	術前化学療法はエストロゲン受容体発現が高度である場合にはあまり効果が得られない。

治療領域	研究の現状 / 患者治療における異議
トリプルネガティブ乳癌	トリプルネガティブ乳癌は、術前化学療法に対して、高い病理学的完全寛解率が得られるが、全生存率は、他の病型に比べ芳しくない[Liedtke, 2008 #1187]。トリプルネガティブ乳癌に対しては、イグザベピロン、プラチナ製剤、アンソラサイクリン、PARP(Poly (ADP-Ribose)Polymerase)阻害剤などのDNA障害性化合物などの薬剤の臨床試験が進行中である。
新しい全身治療	早期臨床試験では新しい抗HER2療法やHSP-90阻害剤、抗IGF1受容体モノクローナル抗体、PI3キナーゼ阻害剤、そして血管新生阻害剤などいくつかの有望な薬物を検証中である。
初期治療後の経過観察	経過観察に関するすべてのランダム化比較試験は、標的治療や分子マーカーが登場する前に行われたものである。再発後の早い時点で分子標的薬剤を適応するために、再発を早く診断することの意義を再度検討する意味はあるだろう。徹底的な経過観察は臨床的には適切ではない。ランダム化比較試験を超えて、PETや循環腫瘍細胞などの新たな手法を取り入れてさらに評価することが必要である。
臨床試験の最新情報	<p>BIG 1-98: 従来のタモキシフェン→レトロゾール逐次投与あるいは逆のレトロゾール→タモキシフェン逐次投与はいずれも5年間のレトロゾールに比べて優れた結果は得られなかった。早期の再発はタモキシフェンから治療を開始された患者により多くみられ、特に再発リスクが高い患者において多かった。</p> <p>タモキシフェン単独投与に割り付けられた患者の相当数が途中、レトロゾールに治療変更したにもかかわらず、最近の解析ではレトロゾール単独投与が統計的有意差はないものの、より優れた生存率を呈している。</p> <p>FinHER update: FinHERにおけるHER2陽性群の最新の解析によると、ドセタキセル（当初の計画では100mg/m²であったが好中球減少性発熱などの副作用の頻度が高いため、75mg/m²に減量投与）単独群と9週間のトラスツズマブ治療を併用する群との比較では併用群のほうが良好な成績であった。探索的な解析によれば、トラスツズマブ治療にピノレルピンを併用するよりも、ドセタキセルを併用した群においてトラスツズマブ追加効果が優れていた。この短期間の治療レジメンを従来の1年間のトラスツズマブと比較する前向き試験が進行中である（SOLD試験）。</p> <p>HERA: 平均追跡期間4年の最新の解析では、1年間のトラスツズマブが無病生存期間を改善させることを示したが、全生存期間の解析については、2005年の初回解析結果が報告された後にコントロール群の患者の多くが後になってトラスツズマブを使用したことにより複雑化してしまっている。2年間治療群についてはまだ結果が出ていない。</p>

治療選択のための特に考慮すべき事項

患者と腫瘍の特性を明確にして患者の治療を選択するために、パネルは、以前までのコンセンサスレポートで使用されたのとは全く異なった取組方法をとった{Goldhirsch, 2005 #1106;Goldhirsch, 2007 #1255}。早期乳癌患者に対する全身的薬物療法に関する臨床的判断は、三つの明確な問題に取り組まなくてはならない。すなわち 1) 内分泌療法の実施を正当化する根拠、2) 抗HER2療法の実施を正当化する根拠、3) 化学療法の実施を正当化する根拠である。これらは全く異なった基準に基づいて判断されるため、今までのように、一律のカテゴリーへの分類や別個の推奨治療はもはや適切な方法とは考えられない、と判断した。あたらしいアルゴリズムを表2にまとめてある。これまでと同様、治療ガイドラインを遵守するには、地域的状況、遺伝子診断法や画像診断法の価格や、それらが利用可能かどうかなどのさまざまな要因に影響される。

表2 治療のしきい値^a

治療手段	適応	コメント
内分泌療法	ER 染色が少しでも陽性なら ^b	ER 陰性, PgR 陽性はおそらく人為的結果である。
抗 HER2 療法	ASCO/CAP ガイドラインに準ずる ^b <ul style="list-style-type: none"> ・ IHC : 強く全周性の染色陽性細胞が 30% 以上 <p style="text-align: center;">または</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 療法を併用)	臨床試験エビデンスはトラスツズマブ使用は化学療法と同時または順次併用に限定 ^b	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はない
b. In triple negative disease	ほとんどの患者 ^{b c}	他に検証された選択肢なし リスクの高い患者ではとくに必要
c. ER 陽性、HER2 陰性 +内分泌療法	リスクに応じて様々 ^b	表 3 を参照

ER:エストロゲン受容体, PgR:プロゲステロン受容体, ASCO:米国臨床腫瘍学会, CAP:米国病理医会

- a. 大部分の因子は連続変数であるが、どこかで区切って「あり・なし」あるいは「はい・いいえ」を決定する必要がある。
- b. 腫瘍浸潤径1cm未満で腋窩リンパ節転移のない患者で、他の高転移性を表す因子（例：脈管侵襲）を伴わない場合には、必ずしも術後薬物療法は必要ないかもしれない。しかし、もし内分泌反応性陽性ならば内分泌療法を考慮すべきである。
- c. 髄様癌、アポクリン癌、および腺様のう胞癌は本来低リスクのため、トリプルネガティブであっても術後化学療法は必要としない（もちろん、すべての状況に当てはまることだが、腋窩リンパ節転移が陰性であること、他の高転移性を表す因子を伴っていないことが条件である）。

内分泌療法

パネルは、内分泌感受性陽性、これは今回からわずかでもER染色が認められた場合ということになるが、内分泌療法を実施することを推奨する。ER陰性、PgR陽性という場合は問題となる。その場合には、さらに病理学的検討を依頼するのがよい。高度内分泌反応性および不完全内分泌反応性という以前のカテゴリーは、内分泌療法を使用する、しないの判断に係るのではなく、むしろ、化学療法を加えるか、加えないか、の判断に際して、依然として重要な考慮事項である。

抗HER2療法

抗HER2療法は、ASCO/CAPガイドラインの定義に従って、HER2陽性の患者に適応となる{Wolff, 2007 #1125}。パネルは、今までに行われた臨床試験で、使用されたHER2陽性の定義は若干ゆるめであることを認識しており、そのような条件を満たすような患者でも、抗HER2療法を考慮してもよいとした。

表3. ER陽性、HER2陰性患者での化学・内分泌療法の選択

	化学・内分泌療法の相対的適応	決定には役立たない因子	内分泌療法単独の相対的適応
ER と PgR	より低い ER と PgR レベル		より高い ER と PgR レベル
組織学的グレード	グレード 3	グレード 2	グレード 1
増殖	高い ^a	中間 ^a	低い ^a
腋窩リンパ節転移	4 個以上	1-3 個	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤 (PVI)	広汎な PVI がある		広汎な PVI がない
病学的腫瘍径 (pT)	> 5cm	2.1 - 5 cm	≤ 2cm
患者の選好	使用可能なすべての治療を希望		副作用は避けたい
多遺伝子発現分析			
遺伝子シグニチャ	高得点		低得点

ER:エストロゲン受容体, PgR:プロゲステロン受容体, pT:病学的腫瘍径、(つまり浸潤部分の大きさ)

- a. 増殖を評価する従来から行われている方法には、Ki67ラベリングインデックス(低:1-15%、中間16-30%、高:30%以上)、核分裂頻度の病学的評価などがある。これらの検討方法の信頼性は、地理的状況により異なる。第一世代の遺伝子発現解析対象には、ER、HER2、および増殖経路に関係する遺伝子が含まれている{Paik, 2004 #1177; van de Vijver, 2002 #1253}。メタアナリシスの結果によれば、これらの遺伝子発現分析法の予後情報は、大部分、増殖経路に係る遺伝子の発現に帰するものである。しかし、現時点ではこれらの検査の結果は合計得点で評価され、それが抗がん剤治療の追加の適否を決定する相対的根拠となっている。
- b. パネルは、もし、利用可能ならば、十分に評価された多遺伝子発現分析は、従来の臨床・病学的検査を行っても不確実性がある場合、化学療法の追加を決定するための一助になると合意した。

化学療法

細胞毒性化学療法を使用するかどうかを決めるしきい値を設定するのが、最も難しい問題である。抗HER2療法を受ける患者は、これまでと同様化学療法も抗HER2療法と同時、あるいは順次に併用される。パネルメンバーの中には、化学療法を併用しない術後抗HER2療法は、道理にかなっていると認識している者もいるが、このような使い方を支持するエビデンスはない。化学療法は、再発のリスクが高いトリプルネガティブ乳癌患者では、使用してしかなるべき主たる術後治療方法である。

乳癌のまれな組織型でトリプルネガティブに分類されるが、腋窩リンパ節転移が陰性で他の高転移性を表す因子を伴っていないものは、術後化学療法は必要としない（例：髄様癌、アポクリン癌、および腺様のう胞癌）。

原発病巣の腫瘍径が小さな患者（pT1a pN0 ER-neg.）は、術後の全身的治療をしなくてもいいかもしれない。エストロゲン受容体陽性、HER2陰性乳癌患者に化学療法を使用するかどうかを決めるしきい値を設定するのは、とりわけ難しい問題である。このタイプの患者には、内分泌療法に化学療法を追加することを支持するエビデンスがほとんどないような患者{Gnant, 2009 #2063;Thurlimann, 2009 #2033}から、再発リスクが高くERの発現が限定的で、化学療法の使用が正当化されるような患者までが連続的に分布する。表3には、化学療法を併用したほうがよいと考えられる特性、内分泌療法単独でよいと考えられるような特性、および、この判断には役に立たない特性をまとめた。再発リスクが高く、したがって化学療法を内分泌療法に追加することが間接的に支持されるような特長としては、ホルモン受容体発現が低い、グレード3、従来の病理学的検討方法または多遺伝子発現解析で評価される高増殖能、腋窩リンパ節転移4個以上、腫瘍周囲の脈管侵襲、腫瘍径5cmを超えるなどが含まれる。

まだ論文になっていないが発表されているデータによれば、多遺伝子発現解析の総合得点により、従来の臨床病理学的検討では高リスクに分類されるが、内分泌療法に化学療法を加え

でもベネフィットがないということが示唆されている。これは、今後数年間に明らかにされるべき重要な研究領域である。

ER,PgR発現割合が高く（具体的には50%以上）、グレード1、低い増殖能、腋窩リンパ節転移陰性、腫瘍周囲の脈管侵襲がない、そして腫瘍径2cm以下の場合には、内分泌療法だけでもよいかもしれない。また、一つ一つの項目としては、化学療法を追加するかどうかの決定の指針にはほとんどならない特性があることも認識している。とくにグレード2、多遺伝子発現解析での中間スコア、腫瘍径2-5cm、少ない腋窩リンパ節転移数（1-3）は、化学療法を加えるか加えないかという点について決定的な判断基準とはならない。しかし、もし、これらの中間基準のすべてが満たされるような場合、通常化学療法を加える傾向に傾くこととなる。パネルは、この意味で現在使用できる多遺伝子解析を考慮し、もし、従来の臨床・病理学的検査を行っても化学療法を追加する方がよいか決めかねるような場合には、評価された多遺伝子発現分析を判断の一助として考慮してよいだろうと結論付けた。多遺伝子発現解析法の有用性は、利用可能性とコストを考慮した上で決まる。パネルは、腫瘍径1cm以下でER陽性の場合、他の特性により化学療法の追加の適応があるとされるような場合でも、内分泌療法単独を提供すべきであるとした。

内分泌反応性

治療選択に対する影響に従ってカテゴリーを定義するという哲学に基づけば、以前の内分泌反応性に関する3つのカテゴリーは単純化され、ERの染色性がわずかでも認められる場合には内分泌療法を考慮する、ということになった。大多数のパネリストは、病理部門から臨床側への検査結果報告書に、単にスコア化された値を記載するのではなく、ER,PgR陽性細胞割合が必要であるという意見であった。50%以上の腫瘍細胞が染色される場合を、高度内分泌反応性と見なされる。

HER2 陽性

HER2陽性を決定するために、ふたつの技法が評価されている。これらは最近、ASCO(米国臨床腫瘍学会)とCAP(米国病理医会)共同の作業部会で検討された{Wolff, 2007 #1125}。免疫組織化学染色(IHC)では、均一、高度の細胞膜染色性が30%以上の細胞に認められる場合、または、もう一つの方法として、蛍光組織上混成法(FISH)でHER2遺伝子蛍光(赤)と17番染色体中心体蛍光(緑)の比が2.2倍越上か、発色組織上混成法(CISH)で、HER2 シグナルと細胞数の比が6倍越上の場合を、HER2陽性と定義するに十分であると定義されている。トラスツマブの有用性を検討した中軸となった重要な試験では、もう少しゆるい基準が用いられていたが{Romond, 2005 #916;Piccart-Gebhart, 2005 #961;Joensuu, 2006 #1225}、パネリストのうち半数弱は、均一、高度の細胞膜染色性が30%以上の細胞に認められる場合を陽性とし、抗HER2療法を選択する根拠とすることを選択した。

疾患特性の病理診断

乳癌の存在診断と組織診断に加えて、パネルは、いろいろな病理学的パラメーターを検討した。増殖のマーカー、とくにKi-67ラベリングインデックスは、予後を決定するうえで重要であり、さらに、ER陽性患者に化学療法を追加する意義を示すことにも役立つことが支持された。Ki-67は、特にER陽性の閉経後患者で、タモキシフェンではなくアロマターゼ阻害剤を使用するという選択の根拠としては受け入れられなかったが{Dowsett, 2008 #2069}、この点に関しては更なる検討が必要である{Viale, 2008 #2027}。ER判定の結果報告についてもかなりの討論があった。パネルは、陽性細胞割合を報告書に含めることを強く支持したが、他のスコアリング法(具体的には、Allred score)による判定結果も併記することを支持する意見と相半ばした。PgRは、予後を推測する上では有益だが、治療反応性の予測には、少し重要性は低いと認識された。パネルの大多数は、高グレードは化学療法を行う目安として重要であり、遺伝子発現検査も、利用可能ならば組織グレード評価を補完するために考慮してもよい、という意見であった。遺伝子発現解析は、おそらく予後について二分判定(低

グレード対高グレード)には有用であるが、治療の必要性の判断に用いるには、更なる検討が必要である{Ivshina, 2006 #2070} {Sotiriou, 2009 #1979}。uPA/PAI-1は、大多数のパネルによって有用な予後因子としては受け入れられないとされた。今までのザンクトガレンカンファレンスからの重要な変更点として、パネルは評価された多遺伝子発現解析を、利用可能ならば乳癌の高品質な形態学的評価に加え、化学療法追加の意義が不確実な症例において使用することを支持した。

局所・領域治療

手術断端、センチネルリンパ節生検の適応、予防的乳房切除術の意義に関しても検討を行った。浸潤癌や非浸潤性乳管癌が断端面に陽性であれば再切除は必須であるが、非浸潤性小葉癌の場合には必要性がないということが支持された。非浸潤性乳管癌において、腫瘍の辺縁から切除断端までの距離がどれくらい必要かについては意見が分かれ、詳細な提言はなされなかったが、1 cmほどの距離をとる必要性はないとの見解であった。切除面が大きい場合に乳房の整容性を保つために用いる、いわゆる腫瘍形成外科的な手法は支持された。センチネルリンパ節生検に関しては、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性の患者に対して標準治療であり、センチネルリンパ節転移陰性の全患者とセンチネルリンパ節への微小転移あるいは遊離腫瘍細胞を認めた患者のうち限られた症例では、腋窩リンパ節郭清を省略できる可能性があると考えられた。また、予防的乳房切除術が増加傾向にあることが報告されたが、その延命効果は全く証明されていないのが現状である。非浸潤性乳管癌の局所切除後の放射線治療は標準療法として支持されたが、パネリストの多くは高齢者や低悪性度の非浸潤性乳管癌、明らかな断端陰性症例については省略可能であるとの意見であった。浸潤癌では、乳房切除術後の放射線治療は腋窩リンパ節転移が4個以上で陽性の患者に対して適応があるが、1個～3個陽性の場合にはその適応は制限され、若年者や予後因子が不良な場合に考慮される。温存術後の加速全乳房照射は腫瘍因子が良好な60歳以上の高齢者においては選択肢の一つであるが、術中部分乳房照射はまだ実験的な手法とすべきとの見解が大多数であった。さらに、腫瘍径が小さく、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性であり、エストロゲン受容体陽性の高齢患者

においては放射線治療をせずに内分泌治療を行うことも考慮され得るとした。

術後薬物療法

パネルは、ステロイドホルモン受容体と過剰発現したHER2に対する標的治療が、最も重要であるとみなした。これらのターゲットのない腫瘍を有する患者またはステロイドホルモン受容体陽性でも再発リスクの高い患者では、表2,3に提示したように、化学療法の使用が必要である。

閉経前患者の内分泌療法

パネルは、タモキシフェン単独または、タモキシフェンと卵巣機能抑制との併用を、このグループでは標準的内分泌療法であるとした。卵巣機能抑制単独または卵巣摘除は、特別な状況でのみ許容しうる選択肢である。タモキシフェン使用が禁忌である症例では、アロマターゼ阻害剤は、卵巣機能抑制と併せて閉経前女性に使用することができる。60歳未満の患者では、閉経後レベルまで卵巣機能が十分に抑制されていることを確認することが重要である。大多数のパネリストは、CYP2D6活性に影響されるタモキシフェンの代謝状況を遺伝薬理学的に検討することがタモキシフェン治療の対象を検討する際に日常的に行う状況になっているとは考えていない。

閉経後患者の内分泌療法

パネリストの大多数は、アロマターゼ阻害剤はER陽性閉経後乳癌患者においては標準的内分泌療法の一部として位置づけるべきであると考えるが、同時にタモキシフェン単独でも十分である患者も存在することも認めている。アロマターゼ阻害剤の適切な治療期間に関しては、5年以上投与した場合の安全性に関するデータが得られていないにも関わらず、意見が分かれた。大多数のパネリストは、特に早期再発の高リスク症例に対しては、アロマターゼを最初に使用する方法を選んだ。

抗HER2療法

二つのトラスツズマブ臨床試験の最新データが報告され、引き続きHER2陽性乳癌に対しては、トラスツズマブ追加の意義があることが示された。FinHERトライアルは、短期間（9週間）のトラスツズマブを評価したが、現在同じグループで9週間と1年との比較が行われている。その結果が得られるまでは、トラスツズマブの投与期間は1年である。パネルは、HERAトライアルの2年投与の結果はまだ得られていないことを確認した。興味深いことに、パネルの過半数は限定された患者に対して、化学療法なしで内分泌療法とトラスツズマブの併用を考えているが、このようなアプローチを支持する臨床試験の結果はまだ得られていない。最後にHER2陽性だが、腫瘍径1cm未満で腋窩リンパ節転移のない患者についてリスクが高いというエビデンスは不十分であるため、抗HER2療法の適応については明確に推奨することはできない。

術後化学療法

術後化学療法を使用するという判断が、比較的明確になされるような状況として二つが認識されている。一つ目は、トリプルネガティブ乳癌に対する術後全身治療は、基本的には化学療法に限定されており、大部分のトリプルネガティブ乳癌患者では、化学療法を行うだけの十分な再発リスクを有していると考えられる。二つ目は、前述のようにHER2陽性の浸潤性乳癌患者の術後におけるトラスツズマブ使用時には、慣例として化学療法が先に、あるいは同時に使用される。残りの患者つまりER陽性、HER2陰性乳癌患者—は、化学療法を行うかどうかの決定が最も難しい（表3）。パネルは、ERが高度に発現している患者では、内分泌療法に化学療法を加えることによって得られる恩恵は少ないということを受け入れた。いかなる部分集団についても、標準的レジメンの定義については合意が得られなかった。タキサンを含むレジメンについて議論され、ドセタキセルとシクロフォスファミドの併用（TC）や、ドーズデンスAC→パクリタキセルは、他のレジメン同様、標準治療であるとされた。

術前薬物治療

術前薬物療法は、乳房温存の可能性を高めることができるという点で、まず評価されている。大多数のパネルは、術前化学療法にはタキサンとアンソラサイクリンが含まれるべきであり、HER2陽性乳癌では抗HER2療法が含まれるべきであるとの見解を示した。このことは、術前化学療法と術後化学療法は、同様の基準でレジメンを選択するべきだということになる。化学療法を併用しない術前内分泌療法は、閉経後の内分泌反応性高度陽性の乳癌では妥当な選択である。術前内分泌療法を行う場合には、治療は5-8ヶ月間程度、あるいは最大効果が得られるまで行うべきである。

妊孕性（にんようせい：fertility）の保持

乳癌診断後の妊娠が、予後に悪い影響を与えるということは示されていない。患者は、妊孕性保持の選択肢について専門家の助言を聞くべきである。GnRHが時々使用されているものの、現在利用可能ないかなる方法も、化学療法後の妊孕性が保持できるという確証はない。これらの方法は、現在内分泌非反応性の乳癌で、術後にアルキル化剤の投与をうける女性を対象とした臨床試験で検討中である。卵巣組織の凍結保存および再移植も現在試験中である。

ビスフォスフォネートの使用

ビスフォスフォネートによる脱塩と、腫瘍からの骨の保護に関する新しい情報は興味深いものであるが、パネルは、術後ホルモン療法を受けている骨に病変のない女性に、日常診療でのビスフォスフォネートを使用する適応があるとはみなしていない。

男性乳癌

パネルは、男性乳癌に対しては、術後はタモキシフェンが標準的治療と認識し、アロマトラーゼ阻害剤の使用は承認しない。

解説

この報告は、個々の治療方法が最も有益となるような適応に従い、別々に適応するという新しいアプローチを提案している。我々は将来の研究により、もっと正確にリスクレベルおよび特異的な治療に対する反応性を評価する上で、高い信頼性と処理能力を有する技法の開発を望んでいる。それまでの間は、このレポートに記載してある現在利用できる治療手段を注意深く適応することによって乳癌患者に大きな意義を提供することができる。

付録と謝辞

パネルメンバーを以下に示した。全員が討議と論文作成に多大の貢献をした。Doctor John Forbes とMrs. Stella Kyriakides は、パネルディスカッションには参加できなかったが、学会のプランニングや、論文のレビューと承認に尽力した。

- 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, 2160 S First Ave Rm 109, Maywood, IL 60153, USA
- Jonas Bergh M.D., Dept. of Oncology, Karolinska Institute and University 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., Medical Oncology, Stanford University, 875 Blake Wilbur Drive, Stanford, CA 94305-5826, USA
- Monica Castiglione-Gertsch M.D., MHA ISPM/RGT University of Geneva, Boulevard de la Cluse 55, 1205 Geneva, Switzerland
- Alan S. Coates M.D., International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, 40 Cook Road, Centennial Park NSW 2021, Australia

- Marco Colleoni M.D., Research Unit Medical Senology, European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy
- Alberto Costa M.D., ESO – European School of Oncology, Via del Bollo 4, 20123 Milan, Italy
- 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., Director, University of Pittsburgh Cancer Institute, 5150 Centre Avenue, UPMC Cancer Pavilion, 5th Floor, Suite 500, Pittsburgh, PA 15232, 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., ANZ Breast Cancer Trials Group, University of Newcastle, Locked Bag 7, Hunter Region Mail Centre, NSW 2310, Newcastle, Australia (Absent)
- 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, Abramson Cancer Center, 16 Penn Tower, 3400 Spruce St., Philadelphia, PA 19104-4283, USA
- Joseph Gligorov M.D., APHP Tenon, Cancer Est, 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France
- Michael Gnant, M.D., Medical University of Vienna, Dept. of Surgery, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Austria
- 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 E. Goss M.D., Director, Breast Cancer Research, MGH Cancer Center, 55 Fruit St., Boston, MA 02114, USA
- Jay Harris M.D., Dept. of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Rm. 1622, 44 Binney St., Boston, MA 02115, USA

- James N. Ingle M.D., Mayo Clinic Cancer Center, Breast Cancer Research Program, 200 First St. S.W., Rochester, MN 55905, USA (**Chairman**)
- Jacek Jassem M.D., Medical University of Gdansk, Dept. of Oncology & Radiotherapy, Debinki St. 7, 80-211 Gdansk, Poland
- Per Karlsson M.D., Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Oncology, 41345 Göteborg, Sweden
- Manfred Kaufmann M.D., Director, Department of Gynecology, Obstetrics Breast Unit J.W. Goethe University, Theodor Stern Kai 7, 60596 Frankfurt a. M., Germany
- Stella Kyriakides, Europa Donna Cyprus, 28 Prodromou St., 2406 Nicosia, Cyprus (Absent)
- Louis Mauriac M.D., Institute Bergonié, Regional Cancer Center, 229 Cours d'Argonne, 33076 Bordeaux, France
- Gunter von Minckwitz M.D., GBG Forschungs GmbH, Schleussnerstr. 42, 63263 Neu Isenburg, Germany
- Monica Morrow M.D., Chief, Breast Surgery Service, Anne Burnett Windfohr Chair of Clinical Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Dept. of Surgery, 1275 York Avenue MRI 1026, New York, NY 10065, USA
- Henning T. Mouridsen M.D., Dept. of Oncology 5074, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark
- Moise Namer M.D., Head, Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, 33 Av. De Valombrose, 06189 Nice Cedex 2, France
- Larry Norton M.D., Director of Breast Cancer Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Rm. H 901, 205 East 64th St., Concourse Level, New York, NY 10021-6007, USA
- Soonmyung Paik Ph.D., National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – NSABP, 4929 Bayard St., Pittsburgh, PA 15213, USA
- Martine J. Piccart-Gebhart M.D., Ph.D., Internal Medicine, Oncology, Institut Jules Bordet, Rue Héger-Bordet 1, 1000 Brussels, Belgium

- Kurt Possinger M.D., Universitätsklinikum Charité Campus Mitte, Centrum 14, M.S. Onkologie/Hämatologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
- Kathleen I. Pritchard M.D., Sunnybrook Odette Cancer Centre, Ontario Clinical Oncology Group (OCOG), 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON M4N 1H6, Canada
- Emiel J.T. Rutgers M.D., The Netherlands Cancer Institute, Dept. of Surgery, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands
- Vladimir F. Semiglazov M.D., N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny-2, 197758 St. Petersburg, Russia
- Ian Smith M.D., Department of Medicine, Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, Fulham Road, London, SW3 6JJ, United Kingdom
- Beat Thürlimann M.D., Breast Center, 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
- Toru Watanabe M.D., Ph.D., Department of Medicine, Hamamatsu Oncology Center, 3-6-13 Chuo Naka-Ku, 430-0929 Hamamatsu, 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, Suite B 206, Emory University Hospital, 1364 Clifton Road, Atlanta, GA 30322, USA

The authors thank the Participants in the 11th 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, Mrs. Shari Gelber and Mrs. Sabina Briner. We also thank Professor Umberto Veronesi for his guidance and Dr. Franco Nolè for his thoughtful remarks.