

図2 腫瘍径別の健存率

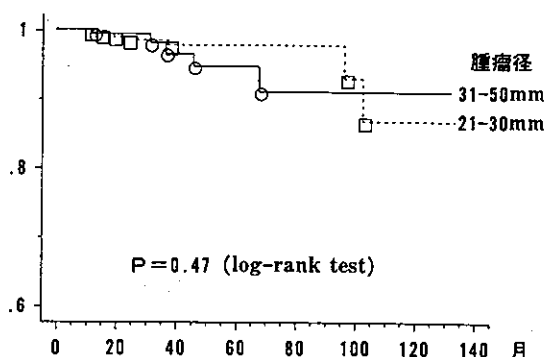


図3 腫瘍径別の全生存率

表3 比例ハザードモデルを用いた単変量解析による各因子の乳房内無再発生率, 健存率, 全生存率への影響

因子		乳房内無再発生率		
		ハザード比	95%CI	P値
腫瘍径(mm)	31-50/21-30	1.27	0.37-4.36	0.70
年齢(歳)	50以下/51以上	0.7	0.21-2.39	0.57
切除断端	陰性/陽性	0.68	0.20-2.31	0.53
リンパ節転移	陰性/陽性	1.06	0.31-3.63	0.92
ER	陰性/陽性	4.36	1.16-16.44	0.030
放射線治療	なし/あり	4.139	1.26-13.57	0.019
ホルモン治療	なし/あり	2.79	0.82-9.53	0.10
化学療法	なし/あり	1.34	0.17-10.45	0.78

因子		健存率		
		ハザード比	95%CI	P値
腫瘍径(mm)	31-50/21-30	1.65	0.86-3.13	0.13
年齢(歳)	50以下/51以上	0.81	0.42-1.54	0.52
切除断端	陰性/陽性	0.86	0.43-1.71	0.67
リンパ節転移	陰性/陽性	0.53	0.28-1.00	0.051
ER	陰性/陽性	2.77	1.42-5.38	0.0027
放射線治療	なし/あり	1.24	0.57-2.70	0.60
ホルモン治療	なし/あり	2.03	1.07-2.85	0.030
化学療法	なし/あり	0.48	0.25-0.92	0.026

因子		全生存率		
		ハザード比	95%CI	P値
腫瘍径(mm)	31-50/21-30	1.53	0.48-4.83	0.47
年齢(歳)	50以下/51以上	1.47	0.47-4.67	0.51
切除断端	陰性/陽性	2.38	0.51-11.05	0.27
リンパ節転移	陰性/陽性	0.31	0.094-1.04	0.058
ER	陰性/陽性	4.65	1.23-17.67	0.024
放射線治療	なし/あり	0.34	0.043-2.64	0.30
ホルモン治療	なし/あり	1.78	0.57-5.57	0.32
化学療法	なし/あり	0.29	0.086-0.97	0.045

%で両群間に有意差は認められなかった (P=0.47) (図3).

乳房内無再発生率, 健存率および全生存率に

及ぼす臨床病理学的因子の影響について, Coxの比例ハザードモデルを用いて検討した. 単変量解析(表3)では, 乳房無再発生率には術後照射の

表4 比例ハザードモデルを用いた多変量解析による各因子の乳房内無再発生存率, 健存率, 全生存率への影響

予後因子		乳房内無再発生存率		
		ハザード比	95%CI	P値
ER	陰性/陽性	5.76	1.50-22.17	0.011
放射線治療	なし/あり	5.65	1.69-18.88	0.0049

予後因子		健存率		
		ハザード比	95%CI	P値
リンパ節転移	陰性/陽性	0.43	0.22-0.86	0.016
ER	陰性/陽性	2.96	1.12-7.84	0.029
ホルモン治療	なし/あり	1.11	0.41-2.99	1.12
化学療法	なし/あり	1.06	0.45-2.48	0.89

予後因子		全生存率		
		ハザード比	95%CI	P値
リンパ節転移	陰性/陽性	0.25	0.071-0.87	0.030
ER	陰性/陽性	5.19	1.13-23.80	0.034
化学療法	なし/あり	0.7	0.16-3.01	0.63

有無とER陽・陰性が関与していた。健存率にはリンパ節転移の有無, ER陽・陰性, ホルモン治療の有無, 化学療法の有無が関与していた。全生存率にはリンパ節転移の有無, ER陽・陰性, 化学療法の有無が関与していた。多変量解析(表4)では, 乳房内無再発生存率には術後照射の有無とER陽・陰性が独立した因子であり, 健存率, 全生存率ではともにリンパ節転移の有無, ER陽・陰性が独立した因子であった。

### 考 察

米国のガイドラインによれば, 乳房温存療法の絶対的禁忌として, 1)妊娠初期～中期(放射線治療の禁忌), 2)異なるquadrantに存在する多発腫瘍, またはびまん性の悪性石灰化像, 3)乳房照射の既往, 4)断端陽性(single focally positive microscopic marginを除く), の4つが, また, 相対的禁忌の一つとして, Large tumor/breast ratioが提唱されている<sup>5)</sup>。乳房に対する腫瘍の相対的大きさは腫瘍完全切除と術後の整容性に深く関わっており, 乳房温存手術の適応決定における重要な因子の一つである。しかし, 腫瘍径そのものは適応基準に入っていない。海外で施行された乳房温存療法の臨床試験をみても, stage I また

はII<sup>6,7)</sup>, stage I-III<sup>8,9)</sup>, 腫瘍径4cm以下<sup>10-12)</sup>のように, 乳癌学会が提唱する適応基準より大きい症例が含まれている。

腫瘍径の大きい症例に乳房温存術を施行した場合, 懸念されることは断端陽性率の増加とそれに伴う乳房内再発の増加である。実際, 乳房温存療法後の局所再発率が乳房切除術に比べ有意に高かった臨床試験<sup>6,7)</sup>では, 対象症例の腫瘍径が大きく, 断端陽性症例の割合が高かったと考えられる<sup>5)</sup>。完全切除(断端陰性)にこだわらず乳房温存手術を施行した場合, 遺残癌により乳房内再発率が増加するのは明らかであり, 日本乳癌学会のガイドラインもこの点を考慮し, 腫瘍径30mm以下という基準が設けられたものと推察される。ただし, 腫瘍径が小さく, また, 病理学的に断端陰性であっても, 長期間観察すると, 乳房温存療法後の局所再発は増加し, 乳房切除術と差が生じてくる(遠隔再発率, 全生存率には差がない)<sup>13)</sup>。このように乳房温存術後乳房内再発は, 異時同側多発癌による再発も含まれるため, 放射線治療を行っても観察期間にともない増加する<sup>10,13)</sup>のはやむをえないと考える。

厚生労働省がん研究助成金坂元班で行われた乳房温存療法の予後調査<sup>14)</sup>によると, 腫瘍径30mm

以下で術後放射線治療を受けた1,561乳癌症例の5年乳房内再発率は3.7%（観察期間中央値77カ月）であった。これは海外でのほぼ同じ病期を有する症例を対象とした報告<sup>10,13,15-17)</sup>と比較しても、遜色ない結果である。本研究では、腫瘤径31~50mmの乳癌症例の5年乳房内再発率は4.1%であったが、この値は腫瘤径からみても良好な結果と思われる。

両群の背景因子をみると、腫瘤径31~50mmの群にリンパ節転移陽性例、ホルモンレセプター陰性例が多い傾向が認められたが、これは腫瘍径増大に伴う一般的な変化を示していると考えられる。また、腫瘤径31~50mmの群に充実腺管癌が多かったが、これは充実腺管癌が周囲間質と境界明瞭な発育パターンを示すため、腫瘤径が大きいにもかかわらず完全切除が可能と診断され、乳房温存療法が選択される症例が多かったためと推察された。

乳房内再発へ影響を及ぼす治療として、自験例では残存乳房への放射線治療が乳房内再発率を有意に低下させた。乳房温存術後の放射線治療により乳房内再発が抑えられることは、海外での臨床試験<sup>11,12,15,16)</sup>やEBCTCGによるmeta-analysis<sup>18)</sup>によっても証明されている。このmeta-analysisの結果によると、乳房照射による乳房内再発率の絶対的低下はリンパ節転移陰性、陽性症例で、それぞれ17%、19%であった。また、自験例では統計学的有意差はなかったが、術後ホルモン治療（タモキシフェン）が乳房内再発を有意に抑制することが海外の臨床試験で示されている<sup>16,19,20)</sup>。また、化学療法もER陰性乳癌において乳房温存療法後の乳房内再発を抑制することが示されている<sup>21)</sup>。

乳房内再発へ影響を及ぼす腫瘍側因子として、自験例ではER陽・陰性が有意な因子であった。ERはタモキシフェン治療の併用によってさらに強力な予後予測因子となる<sup>14)</sup>。また、自験例では有意差はなかったが、切除断端陽性症例で乳房内再発率が有意に上昇することが報告されている<sup>22-27)</sup>。断端陽性の病理学的診断は欧米と日本で評価方法に相違があると思われるが、自験例の切除断端陽性とは断端から5mm以内に癌が認められたものであり、多くは管内成分による陽性で、浸潤部分が

断端に露出するような症例は含まれていない。

乳癌の術式決定に際し、われわれ臨床医は乳房温存療法、乳房切除術それぞれの利点、欠点について患者に十分説明しなければならない。その際、ガイドラインによる腫瘤径30mm以下を乳房温存療法の適応基準として説明することは慎重に行うべきであろう。なぜならば、本研究結果から、腫瘤径31mm以上であっても、tumor/breast ratioを考慮し、腫瘍の完全切除と整容性が保たれると判断される症例であれば、その乳房温存療法後の乳房内再発は良好に制御されており、腫瘍径30mm以下の症例と比べても差がなかったからである。重要なことは、腫瘍の拡がりに応じて切除範囲を拡大し断端を陰性化し、放射線治療に加えて、ER陽性症例にはホルモン治療を、ER陰性症例には化学療法を併用することで、乳房内再発を有意に抑制することが可能ということである。

最後に、本研究は腫瘤径31mm以上の乳癌症例に対しても症例を選択すれば乳房温存療法の適応拡大が可能なことを示唆しており、乳房温存療法の適応は腫瘤径そのものでなく、腫瘍の完全切除と予想される術後乳房の整容性に基づいて決定されるべきであると考えられる。

#### 文 献

- 1) Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al: Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 312: 665-673, 1985
- 2) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 305: 6-11, 1981
- 3) The Japanese Breast Cancer Society: Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan: An update in 2000. *Breast Cancer* 9: 1, 2002
- 4) 日本乳癌学会学術委員会, ガイドライン作成小委員会: 乳房温存療法ガイドライン (1999). 乳癌の臨床 15: 147-156, 2000
- 5) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al: Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 52: 277-300, 2002

- 6) Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al : Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332 : 907-911, 1995
- 7) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al : Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy : European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1143-1150, 2000
- 8) Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, et al : Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy : Six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11 : 19-25, 1992
- 9) Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al : The important of resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22 : 17-22, 1996
- 10) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al : Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 : 1233-1241, 2002
- 11) Clark RM, Whelan T, Levine M, et al : Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer : an update. Ontario Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88 : 1659-1664, 1996
- 12) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al : Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer : 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 348 : 708-713, 1996
- 13) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al : Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347 : 1227-1232, 2002
- 14) 大住省三 : 我が国の放射線治療併用の乳房温存療法. *臨床外科* 57 : 289-295, 2002
- 15) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al : 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer : A randomized trial. *J Clin Oncol* 17 : 2326-2333, 1999
- 16) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al : Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 20 : 4141-4149, 2002
- 17) Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al : Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer : Patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institute Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 14 : 1558-1564, 1996
- 18) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer : an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333 : 1444-1455, 1995
- 19) Dalberg K, Johansson H, Johansson U, et al : A randomized trial of long-term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy for patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery. *Cancer* 82 : 2204-2211, 1998
- 20) Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al : A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 320 : 479-484, 1989
- 21) Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al : Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor negative tumors : Eight year results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-10 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol* 14 : 1982-1992, 1996
- 22) Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, et al : Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institute Gustave Roussy 1970-1982). IGR Breast Cancer Group. *Cancer* 76 : 2260-2265, 1995
- 23) Freedman G, Fowble G, Hanlon A, et al : Patients with early-stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 : 1005-1015, 1999
- 24) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al : Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer : influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18 : 1668-1675, 2000

- 25) Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, et al : Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 218 : 22-28, 1993
- 26) Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al : The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 76 : 259-267, 1995
- 27) Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al : Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 : 851-858, 1998
-

## Review Article

# The Role of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Treatment

Tadashi Ikeda\*<sup>1</sup>, Hiromitsu Jinno\*<sup>1</sup>, Akira Matsui\*<sup>2</sup>, Shigeru Masamura\*<sup>3</sup>, and Masaki Kitajima\*<sup>1</sup>

Neoadjuvant chemotherapy has become popular, especially for patients with advanced breast cancer. The pros and cons of neoadjuvant chemotherapy for treating breast cancer patients are reviewed. The advantages of neoadjuvant chemotherapy are 1) overall survival and recurrence-free survival rate are the same as post-operative chemotherapy, 2) serves as an *in vivo* sensitivity test, 3) increases the rate of breast conserving therapy, 4) facilitates the study of cancer biology. On the other hand, the disadvantages of neoadjuvant chemotherapy are 1) it modifies the stage, 2) treatment delay of PD cases, 3) residual intraductal component may be left behind after breast conserving surgery, 4) there are some cases of over-treatment. Combination chemotherapy is one possible way to increase the pathological CR rate, although the optimal order and cycles have not been determined. To avoid residual cancer cells after breast conserving surgery, the shrinkage pattern should be evaluated by MRI. Core needle biopsy should be performed before neoadjuvant chemotherapy to avoid over-treatment. It is essential to develop more effective regimens and stratify patients based on predictive factors.

*Breast Cancer* 9:8-14, 2002.

Key words: Breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Preoperative chemotherapy

Neoadjuvant chemotherapy has become popular, especially for patients with advanced breast cancer. It is mandatory to understand the present status of neoadjuvant chemotherapy and also the pros and cons of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients. A summary of the pros and cons of neoadjuvant chemotherapy is listed in Table 1.

### Survival, pCR

Theoretically, prolongation of overall survival or relapse-free survival is expected from neoadjuvant chemotherapy<sup>1,2</sup>, but the NSABP-B18 trial demonstrated no advantage of neoadjuvant chemotherapy in terms of overall survival or recurrence-free survival<sup>3</sup>. Other prospective randomized trials also

failed to demonstrate a survival advantage<sup>4,7</sup> although the sample size of each trial was too small to obtain a definitive conclusion (Table 2). Subgroup analyses demonstrated the patients with pathological CR (pCR) had a good prognosis in the NSABP trial. The frequency of pCR ranges from 3 to 24% (Table 3)<sup>8,23</sup> although the definition of pCR differed somewhat among the trials. There are two possible ways to achieve a higher pCR rate. One is to increase the chemotherapeutic dose intensity and the other is to combine drugs. Dose escalation has been demonstrated not to contribute to survival in advanced or metastatic disease, or in adjuvant settings<sup>24</sup>. Also, there is a ceiling effect that occurs with the dose escalation<sup>24</sup>. This scenario may also be true in the neoadjuvant setting because the pCR rate is not correlated with chemotherapeutic dosage intensity<sup>14</sup>. However, Green *et al.* recently reported a high pCR rate after weekly paclitaxel followed by FAC (5-FU, adriamycin, cyclophosphamide) therapy compared to triweekly paclitaxel followed by FAC<sup>25</sup>. The response rate correlates with the cycles performed, although the optimal number has not been determined. The longer the cycle performed, the higher the pCR rate<sup>26</sup>. This has resulted in speculation that patients who respond to neoadjuvant chemotherapy may receive another

\*<sup>1</sup>Department of Surgery, Keio University School of Medicine, \*<sup>2</sup>Keio Cancer Center, \*<sup>3</sup>Tokyo Dental University, Japan.  
Reprint requests to Tadashi Ikeda, Department of Surgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.  
E-mail: ikedat@sc.itc.keio.ac.jp

#### Abbreviations:

PD, Progressive disease; CR, Complete response; MRI, Magnetic resonance image; pCR, Pathological complete response; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; BCT, Breast conserving treatment; ER, Estrogen receptor; MDR, Multiple drug resistance; RFS, Recurrence-free survival; OS, Overall survival

Received September 7, 2001; accepted November 16, 2001

**Table 1. Pros and Cons of Neoadjuvant Chemotherapy**

Pros	Cons
1) Improves RFS, OS ?	1) Modifies the stage
2) Serves as a sensitivity test	2) Possibility of PD cases
3) Increases breast conserving rate	3) Over-treatment cases
4) Facilitate studies of the biology of cancer	4) Residual intraductal component may be left behind at breast
	5) Increases false negative rate of sentinel node biopsy ?

**Table 2. Prospective Randomized Trials of Neoadjuvant Chemotherapy**

Group	Author	N	Med F/U	Regimen	RFS	OS
IBBGS	Mauriac	272	124 Months	EVcM × 3 → MiThV × 3 → S S → EVcM × 3 → MiThV × 3	NS	NS
Royal Marsden	Markis	309	48 Months	2MT × 4 → S → 2MT × 4 S → 2MT × 8	NS	NS
NSABP	Fisher 1998	1523	6 Years (average)	AC → S S → AC	NS	NS
S6	Scholl 1994	414	54 Months	FAC × 4 → R/S R/S → FAC × 4	NA > Adj p = 0.09	NA > Adj p = 0.039
ABCSG	Jakesz 2001	423	—	CMF × 3 → S → CMF/CE S → CMF × 3 → CMF/CE	NS	NS

EVcM: epirubicine, vincristine, methotrexate; MiThV: mitomycin C, thiotepa, vindesine; 2MT: mitozantrone, methotrexate, (± mitomycin C), tamoxifen; AC: adriamycin, cyclophosphamide; FAC: adriamycin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil; CMF: cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; CE: cyclophosphamide, epirubicine

cycle of the same regimen postoperative's to achieve better survival. Combining chemotherapeutic agents is another method. A good example of combined neoadjuvant therapy is the Aberdeen trial, which treated 145 patients with CVAP as the first phase of chemotherapy. Patients who did not respond to the first phase of chemotherapy received four cycles of docetaxel. Patients who responded to the first phase of chemotherapy were randomized to receive either four cycles of docetaxel or four cycles of CVAP (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, prednisolone). Among the patients who responded to first phase chemotherapy, the response rate was 94% in those treated with docetaxel as a second phase agent, while the response rate was 66% in those treated with CVAP as a second phase regimen<sup>27</sup>. These results indicate the effectiveness of combination chemotherapy including docetaxel. Doxorubicin with docetaxel is one of the most investigated combinations. Several studies of this combination have been done, with the results indicating a relatively high response rate with a slightly increased pathological response (Table 3). Other combinations are under investiga-

tion. Herceptin combined with chemotherapy is one of the most promising regimens because chemotherapy is effective treatment of the invasive component and Herceptin may effectively treat the non-invasive component, which is usually Her2/neu positive. Burstein et al reported a response rate of 64% and a pCR rate of 20% with Herceptin combined with paclitaxel<sup>28</sup>.

**Prognostic Factors and Predictive Factors**

Pathological CR is a prognostic factor. Clinical response may also predict survival<sup>29</sup>. If the tumor responds to neoadjuvant chemotherapy, the most important prognostic factors including nodal status, tumor size, and nuclear grade may change. However, nodal status is a powerful prognostic factor even after neoadjuvant chemotherapy<sup>9, 10</sup>. To achieve good response, it is mandatory to determine predictive factors. So far, no good predictive factors have been determined. Her-2/neu is reportedly a predictive factor of chemotherapy response including to anthracyclines<sup>29</sup>. ER negative tumors tend to respond to chemotherapy<sup>30</sup>. A high fraction of cycling cells is predictive of good response<sup>31</sup>. The wash-

Table 3. Response Rate and Breast Conserving Rate of Neoadjuvant Chemotherapy

Author	Type of Study Enrolled pts	Regimen	RR (%)	pCR (%)	BCT (%)	PD (%)
Scholl <sup>9</sup>	randomized 414	{ F500 (1, 3, 5, 8) A25 (1, 8) C500 (1, 8) × 4 → R/S R/S → FAC × 4	82		82	—
Gradishar <sup>8</sup>	pII 33	Doc100 × 4	85	3	—	
Morrell <sup>9</sup>	pII 55	M30 (1) V3 (2, 15, 22) A30C70 (2) q4W × 3-5	89	11	—	0
Markis <sup>9</sup>	randomized 309	{ 2MT × 4 → S → 2MT × 4 S → 2MT × 8	84	6	89 77	1
Fisher <sup>9</sup>	randomized 1523	{ A60C600 → S S → AC	79	13§	68 60	3
Bonadonna <sup>10</sup>	536	CMF, FAC or FEC × 3-4	76	3	85	
Cocconi <sup>11</sup>	randomized 57	{ MPEMi × 4 MPEpiE × 4 MPEpiV × 4	91	12		
Buzdar <sup>12</sup>	randomized 174	{ Paclitaxel 250 × 4 F500A50C500 × 4	80 79	6 18	46 35	1 3
Ezzat <sup>13</sup>	pII 72	Paclitaxel 135 Cisplatin 75 × 3-4	90	22§	24	—
Kuerer <sup>14</sup>	randomized 372	doxorubicin containing regimen × 4		16		
Mauriac <sup>4</sup>	randomized 272	{ Epi50Vc1M20 × 3 → Mi10Th20V4 × 3 → S S → EVcM × 3 → MiThV × 3			63	
Minckwitz <sup>15</sup>	open pII 42	A50Doc75 × 4	93	5	59	
Miller <sup>16</sup>	randomized pII 40	{ A75 × 3 → Doc100 × 3 A56Doc75 × 4	87	13		
Luporsi <sup>17</sup>	randomized pII 90	{ FEC100 × 6 E100Doc75 × 6	72 84	24 24	69 85	
Raab <sup>18</sup>	randomized pII 250	{ A50Doc75q2W × 4 A50Doc75q2W × 4 + TAM	—	10	70	
Tubiana-Hulin <sup>19</sup>	pII 39	A50Doc75	80	12		
Lara <sup>20</sup>	20	A50Doc75 × 4	87	20		
Limentani <sup>21</sup>	pII 19	A50Doc75 × 4	89	—		
Ikeda <sup>22</sup>	pII 29	(Doc60 → A50C500) × 2	74	4	26	6
Burstein <sup>23</sup>	pII 40	Paclitaxel 175 × 4/Herceptin × 12	64	20		

FAC: 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide; MVAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; 2MT: mitozantrone, methotrexate, (mitomycin-C), tamoxifen; Doc: docetaxel; A: adriamycin; MPEMi: methotrexate, cisplatin, etoposide, mitomycin C; MPEpiE: methotrexate, cisplatin, etoposide, epirubicin; MPEpiV: methotrexate, cisplatin, epirubicin, vincristine; PC: paclitaxel, cisplatin; FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; Epi: epirubicin; RR: response rate; R: radiation; S: surgery

§: including residual intraductal component

out rate of Tc-99m sestamibi on scintigraphy has been reported to correlate with MDR gene expression and also response to anthracyclines<sup>32,34</sup> because

sestamibi serves as a P-glycoprotein substrate. Other factors are under investigation<sup>35</sup>. These predictive factors should be considered before starting



neoadjuvant chemotherapy to better achieve pathological response, which may lead to better survival.

### Sensitivity Test

There is neither a perfect predictive factor nor an effective sensitivity test for breast cancer. However, neoadjuvant chemotherapy serves as an *in vivo* sensitivity test. If the portion of patients with progressive disease after neoadjuvant chemotherapy is small, there is no indication for post-operative adjuvant chemotherapy with the same regimen. The response rate of neoadjuvant chemotherapy correlates with the number of courses performed. The optimal number of cycles has not been determined but most of the trials performed four cycles of chemotherapy for three months before operation. It depends upon the objectives of neoadjuvant chemotherapy. If achieving breast-conserving surgery is the goal, neoadjuvant chemotherapy should be performed until the tumor shrinkage is sufficient to meet criteria for breast-conserving surgery. If determining sensitivity to the drugs, four cycles may be enough. If the patient responds to neoadjuvant chemotherapy, she may receive the same adjuvant chemotherapy to eradicate micrometastasis. However, popular combined chemotherapy becomes in the neoadjuvant setting, how to combine chemotherapeutic drugs is an issue. Miller *et al.* concluded that a sequential treatment schedule increases toxicity but may result in more substantial lymph node clearance than combination therapy<sup>36</sup>. Ikeda *et al.* reported a rotating regimen with doxorubicin and doxetaxel<sup>22</sup>. This may be an optional way to determine drug sensitivity earlier. It has not been demonstrated that chemotherapy sensitive tumors are necessarily biologically low-grade with good prognosis.

### Breast Conserving Surgery

If the overall survival is the same between adjuvant and neoadjuvant groups, the increased frequency of breast conserving surgery is obviously one of the major advantages of neoadjuvant therapy (Table 3). This end point is a very soft one however. The indications for breast-conserving surgery depend on the decision of the surgeons and also patients' preference, and not only on reduction of tumor size. The frequency of breast conserving operation increased 7.8% in the NSABP-B 18 trial and 12% in the Royal Marsden Trial. It should be used as secondary endpoint.

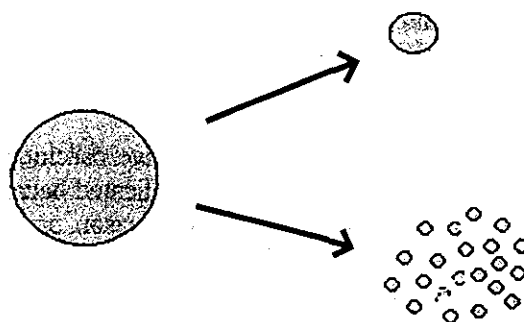


Fig 1. Shrinkage pattern after neoadjuvant chemotherapy. There are two patterns of shrinkage after neoadjuvant chemotherapy; concentric and honeycomb. It is necessary to differentiate these two patterns before breast conserving surgery.

### Local Recurrence after BCT in the Case of Tumor Shrinkage

There are two types of tumor shrinkage patterns, the concentric type and the honeycomb type (Fig 1). The intraductal component is reportedly resistant to chemotherapy. Even after the disappearance of an invasive component, the non-invasive component persists. This may cause a higher local recurrence rate after breast conserving operation following neoadjuvant chemotherapy. The local recurrence rate is higher in the patients undergoing neoadjuvant chemotherapy, especially those downstaged to lumpectomy; 14.5% compared to 6.9% in the NSABP B-18 trial<sup>39</sup>. The breast conserving rate decreases with time after operation because of local recurrence. Scholl showed a 73% local control rate at five years after operation compared to 82% initially. Mauriac reported a 45% local control rate at median follow up of 124 months compared with an initial 63% breast conserving rate at first operation. It is important to note the shrinkage pattern before operation. Abraham *et al.* reported that MRI accurately estimated residual disease after neoadjuvant chemotherapy<sup>37</sup>. MRI with gadolinium enhancement is recommended to detect intraductal spread<sup>38</sup>.

### Progressive Disease

The response rate of neoadjuvant chemotherapy is reported to be around 60 to 90%. Most of the rest of the cases are stable disease. However there remains the scenario of progressive disease. The frequency of patients with progressive disease is 0-6%. The frequency of progressive disease may depend upon the protocol used. The reported rate of progressive disease and protocols are listed in table 3. Although the number is small, progressive

disease results in delay of operation and enormous psychological damage.

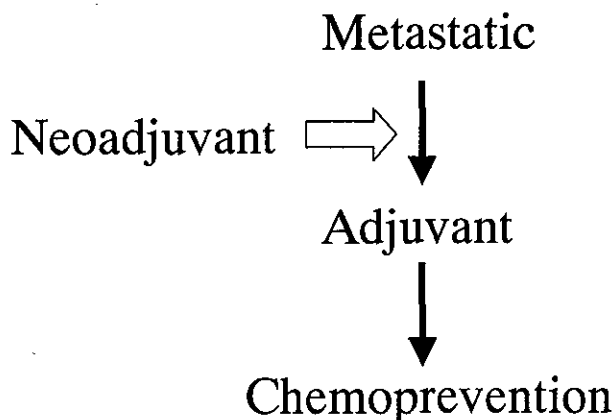
#### Over-Treatment

For the patients with non-invasive carcinoma, neoadjuvant chemotherapy is not indicated because of favorable prognosis. For the same reason, patients with mucinous cancer, tubular cancer, and invasive ductal cancer with predominant intraductal component, are usually not candidates for neoadjuvant chemotherapy. Out of 440 cases in our personal series, operated upon between 1991 and 1999, the number of non-invasive ductal carcinomas was 17 (3.9%), and that of mucinous cancers was 7 (0.7%) for tumors over 3 cm. To avoid this scenario, it is mandatory to confirm breast cancer with a core needle biopsy and not with a fine needle aspiration before starting neoadjuvant chemotherapy. If the indications for neoadjuvant chemotherapy are widened to early breast cancer, the frequency of patients with node negative, ER positive, grade 1/2 tumors less than 2 cm is estimated to be 15% from our data. These patients should be carefully selected for neoadjuvant chemotherapy, because adjuvant chemotherapy is usually not indicated in these patients.

#### Others

An increased false negative rate of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy has been reported<sup>39)</sup>, although other reports show no increased false negative rate<sup>40)</sup>. One reason for conflicting results is the different method of sentinel node biopsy. Sentinel node biopsy should be performed cautiously in the patients undergoing neoadjuvant chemotherapy until these issues are settled.

The place of neoadjuvant chemotherapy for new drug development is another important point. Adjuvant chemotherapy needs a very long time to prove drug efficacy in terms of overall survival. The response rate may serve as a surrogate endpoint for overall survival, but the patients with metastatic disease often have several confounding factors to evaluate. In contrast, the patients undergoing neoadjuvant chemotherapy have relatively homogeneous background factors, and these are almost the same as in patients undergoing adjuvant chemotherapy. Therefore, the response to neoadjuvant chemotherapy may serve as a surrogate endpoint and the specimens obtained during neoadjuvant chemotherapy may facilitate biological studies to analyze the drug mechanism. The place of neoadjuvant



**Fig 2.** Place of neoadjuvant chemotherapy in drug development. The place of neoadjuvant chemotherapy in drug development is between metastatic disease and adjuvant chemotherapy.

chemotherapy in new drug development is between metastatic disease and adjuvant chemotherapy (Fig 2).

Obviously there are many ongoing issues in neoadjuvant chemotherapy, but the benefit usually outweighs the disadvantages given the same overall survival rate. It is essential to develop more effective regimens for the most sensitive group of patients.

#### References

- 1) Goldie JH, Coldman AJ: A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63:1727-1733, 1979.
- 2) Fisher B, Gunduz N, Saffer EA: Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 43:1488-1492, 1983.
- 3) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685, 1998.
- 4) Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institute Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 10:47-52, 1999.
- 5) Markis A, Powles TJ, Ashley SE, et al: A reduction in the requirement for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 9:1179-1184, 1998.
- 6) Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al: Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 30A:645-652, 1994.
- 7) Jakesz R: Comparison of pre- vs. postoperative chemotherapy in breast cancer patients: Four-year results of

- Austrian Breast & Colorectal Study Group (ABCSCG) Trial 7. #125, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001.
- 8) Gradishar WJ: Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer, *Oncology* 11(Suppl 8):15-18, 1997.
  - 9) Morrell LE, Lee YJ, Hurtey J, et al: A phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 82:503-511, 1998.
  - 10) Bonadonna G, Balagussa P, Brambilla C, et al: Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 16:93-100, 1998.
  - 11) Cocconi G, Bisagni G, Ceci G, et al: Three new active cisplatin-containing combinations in the neoadjuvant treatment of locally advanced and locally recurrent breast carcinoma: a randomized phase II trial. *Breast Cancer Res Treat* 56:125-132, 1999.
  - 12) Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al: Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17:3412-3417, 1999.
  - 13) Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, et al: High complete pathological response in locally advanced breast cancer using paclitaxel and cisplatin. *Breast Cancer Res Treat* 62:237-244, 2000.
  - 14) Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:460-469, 1999.
  - 15) Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, et al: Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol* 17:1999-2005, 1999.
  - 16) Miller KD, McCaskill-Stevens W, Loesch SJ, et al: Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:3033-3037, 1999.
  - 17) E Luporsi, L Vanlemmens, B Coudert, et al: 6 cycles of FEC 100 vs 6 cycles of epirubicin-docetaxel (ED) as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients (PTS): Preliminary results of a randomized phase II trial of GIREC S01. #355, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000.
  - 18) Raab GH, Minckwitz G v, Blohmer J U: Results of the GEPARDO trial (German Preoperative adriamycin docetaxel); A phase IIB study comparing the combination of dose-intensified adriamycin with or without tamoxifen in patients with operable breast cancer. #322, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000.
  - 19) Tubiana-Hulin M, Dieras V, Fumoleau P, et al: Phase II trial combining docetaxel (D) doxorubicin (DOX) as neoadjuvant treatment in patients (PTS) with operable breast carcinoma (BC). #495, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000.
  - 20) Lara F, De la Garza J, Ramirez T: High pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. #492, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000.
  - 21) Limentani SA, Erban JK, Sprague KA: Phase II study of doxorubicin and docetaxel as neoadjuvant therapy for women with stage IIB or III breast cancer. #511, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000.
  - 22) Ikeda T, Masamura S, Matsui A, et al: Neoadjuvant chemotherapy with alternating sequential docetaxel (DOC) and doxorubicin/cyclophosphamide(AC) in locally advanced breast cancer (LABC): A Pilot study. *Eur J Cancer* 36(Suppl5):S78, 2000.
  - 23) Burstein HJ, Harris LN, Kaelin CM, et al: Preoperative herceptin and paclitaxel (Taxol) for HER2 over-expressing (HER2+) stage II/III breast cancer. #100, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001.
  - 24) Davidson NE, Kennedy JK, and Armstrong DK: Dose-intensive chemotherapy. In *Diseases of the breast*, second ed. Eds Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp633-644.
  - 25) Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly paclitaxel (P) followed by FAC in the neo-adjuvant setting provides improved pathologic complete remission (PCR) rates compared to standard paclitaxel followed by FAC therapy-Preliminary results of an ongoing prospective randomized trial. #129, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001.
  - 26) Tubiana-Hulin M, Romieu G, Fumoleau P, et al: A randomized, parallel study of 4 or 6 cycles of Adriamycin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of breast cancer, #1879, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001.
  - 27) Hutcheon AW, Ogston KN, Heys SD, et al: Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: Significantly enhanced clinical and pathological response with docetaxel. #317, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000.
  - 28) Stebbing J, Gaya A: The evidence-based use of induction chemotherapy in breast cancer, *Breast Cancer* 8:23-37, 2001.
  - 29) Paik S, Bryant J, Park C, et al: erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer, *J Natl Cancer Inst* 90:1361-1370, 1998.
  - 30) Markis A, Powles TJ, Dowsett M, et al: Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 3:593-600, 1997.
  - 31) Billgren AM, Rutqvist LE, Tani E, et al: Proliferating fraction during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer in relation to objective local response and relapse-free survival. *Acta Oncol* 38:597-601, 1999.
  - 32) Fujii H, Nakamura K, Kubo A, et al: 99mTc-MIBI scintigraphy as an indicator of the chemosensitivity of anthracyclines in patients with breast cancer. *Anti-cancer Res* 18(6B):4601-4605, 1998.
  - 33) Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al: Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer* 1;85:2410-2423, 1999.
  - 34) Ciampiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, et al: Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 16:1677-1683, 1998.
  - 35) Wolff AC, and Davidson NE: Primary systemic therapy in operable breast cancer, *J Clin Oncol* 18:1558-1569, 2000.
  - 36) Miller KD, McCaskill SW, Sisk J, et al: Combination

- versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer. A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:3033-3037, 1999.
- 37) Abraham DC, Jones RC, Jones SE, *et al*: Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 78:91-100, 1996.
- 38) Hiramatsu H, Enomoto K, Ikeda T, *et al*: The role of contrast-enhanced high resolution MRI in the surgical planning of breast cancer. *Breast Cancer* 4(4):285-290, 1997.
- 39) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, *et al*: Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 89:2187-2194, 2000.
- 40) Breslin TM, Cohen L, Sahin A, *et al*: Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 18:3480-3486, 2000.

## 特集

## Tumor dormancy therapy

## 内分泌療法の立場から

池田 正\*1 神野浩光\*1 北島政樹\*1

**Tumor Dormancy As a Target of the Endocrine Therapy:** Ikeda T, Jinno H and Kitajima M (Dept of Surgery, Keio Univ School of Med)

The nature of the tumor dormancy is an accumulation of rapidly cycling cells to G0-G1 phase in terms of cell kinetics and reduced potency of metastasis. Anti-estrogen induces G0-G1 accumulation in vitro. MCF-7 cells transplanted into nude mice showed dormant state when EP hormone was not injected until 12 weeks after inoculation, but showed exponential growth after injection of EP hormone. Many patients show long NC when receiving hormonal therapy. These patients with I-NC usually show good prognosis as the patients with CR or PR. Clinical benefit rate (CR+PR+I-NC) becomes one of the major end-point in clinical trials. We reviewed the literature in terms of tumor dormancy as a target of the endocrine therapy.

**Key words:** Tumor dormancy, Breast cancer, Endocrine therapy, Long-NC, Review  
*Jpn J Cancer Clin* 49(4): 283~287, 2003

## はじめに

Tumor dormancy とは、腫瘍が休止あるいは休眠し、増殖あるいは転移をきたさないような状態のことと定義できよう。果たして、このような状態が存在するのであろうか。少なくとも乳癌の領域においては、遠隔転移をきたしても10年以上生存する症例も少なからず存在するし、内分泌療法ではI-NCの状態を長らく維持することもまれではなく、tumor dormancy に似た状況が認められる。本稿では内分泌療法から見た tumor dormancy の概念を解説する。

## 1. 内分泌療法の本質、化学療法との比較において

内分泌療法は、乳癌、前立腺癌、子宮体癌などの内分泌依存性癌に対する治療法として用いられ

ている。これらの癌では化学療法と並び集学的治療の一環として重要な位置を占めている。内分泌療法を理解するためには、内分泌依存性を理解する必要がある。内分泌依存性とは乳癌の場合、エストロゲンにより増殖が促進される癌が存在することが知られている。このメカニズムは、エストロゲンが乳癌細胞内に存在するエストロゲン受容体(ER)と結合し、エストロゲン受容体が重合して核内に移行してDNAに結合する際に共役因子群と結合して estrogen responsive element (ERE) を活性化し、転写活性を開始するシグナルを送る。そうする事によりエストロゲンによる増殖刺激が起こる。以上のような過程が乳癌においては想定されており、この過程のどこをブロックしてもホルモン依存性乳癌の増殖が抑えられる(表1)。最も古くから行なわれているのは外科的な内分泌療法であり、卵巣摘除あるいは卵巣副腎摘除である。これらは、いずれもエストロゲンの産生源を除去することにより腫瘍におけるエストロゲン量を減少させるものである。近年では卵巣

\*1 慶應義塾大学医学部外科学教室

表1 ホルモン療法の種類

A: エストロゲン産生源に対する治療	
a)	卵巣に対するもの
	(ア) 卵巣摘除 (外科的, 放射線的)
	(イ) LH-RH agonist
b)	副腎に対するもの
	(ア) 副腎摘除
	(イ) アロマターゼ阻害剤
B: エストロゲン標的臓器に対する治療	
a)	抗エストロゲン剤 (SERM)
	(ア) タモキシフェン, トレミフェン
	(イ) pure antiestrogen
C: その他	
a)	Medroxyprogesterone acetate (MPA)

摘除の代わりに LH-RH agonist が用いられており, 副腎摘除の代わりにアロマターゼ阻害剤が用いられている。また, エストロゲン受容体とエストロゲンとの結合を阻害する抗エストロゲン剤も古くから用いられている。これらの内分泌療法は, エストロゲン受容体あるいはプロゲステロン受容体が陽性である事が前提で施行される。これらの機序から分かることは, 内分泌療法は化学療法のように積極的に DNA の螺旋に intercalate するとか紡錘糸の重合を抑えるなど細胞毒として働くのではない点と, ER を持つ細胞のみに働く特異性が特徴である。したがって, いうなれば癌を兵糧攻めにするようにマイルドな作用で癌をコントロールできる治療法である。この, 癌のコントロールこそが tumor dormancy therapy の本質である。

## 2. 内分泌療法からみた tumor dormancy

内分泌療法を施行した場合, どの程度の有効率があるかを見ると, 術後補助療法においては, 症例を選べば化学療法に匹敵する効果が確認されている。すなわちタモキシフェンを ER 陽性症例に5年間使用した場合の再発に対する odds reduction は約 50% であり (図1)<sup>1)</sup>, 間接比較ながら CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) を中心とする化学療法の約 25%<sup>2)</sup> よりも良好な数字である。また, LH-RH agonist の2年ないし5年を含む内分泌療法の効果は CMF6

クールと同等以上の再発抑制率を示した<sup>3,4)</sup>。進行再発乳癌にホルモン療法を使用した場合奏効率は約 40% であるが, 内分泌療法の特徴として long NC (I-NC) の多さが挙げられる。L-NC 症例の予後を見ると, 奏効した症例と変わらない事が示されている。著者らはホルモン療法を受けた患者の反応と予後との関係を調べ, I-NC 症例の予後は完全効果 (CR) 例, 部分効果 (PR) 例と同等であった<sup>5)</sup>。また, アリミデックスの臨床試験における奏効と2年後生存との関係を見たデータでは, I-NC 症例は CR, PR 症例とほぼ同等の生存率を示した (表2)<sup>6)</sup>。そこで, 最近では奏効率に I-NC 率を足して clinical benefit rate と称することが多い。L-NC とは, 腫瘍は存在するものの増大しない状態で, long NC の期間が長ければ長いほど腫瘍はコントロールされているわけで, その間腫瘍は宿主に対して悪影響を及ぼさない。

乳癌においては, 進行再発乳癌における long NC 状態が tumor dormancy を示唆するほか, ER 陽性乳癌においてはもともと高分化な癌が多く予後のよいことが知られており<sup>7)</sup>, 術後何年もたってから再発が起こることがある。このような状態は, 術後癌細胞が微小転移として存在し, 転移臓器に定着した後増殖せず, tumor dormancy 状態にあったものが何らかの環境の変化により増殖しだしたと考えられる。

このことを竹内<sup>8)</sup>は実験的に検討している。すなわち, ノードマウス可移植性ホルモン依存性乳癌株 MCF-7 はエストロゲン依存性があり, 腫瘍の増殖にはエストロゲンとプロゲステロンの合剤 (EP) を注射する必要がある。通常は, 腫瘍を移植後直ちに EP ホルモンを注射して増殖を促すと, 腫瘍は対数増殖を開始する。しかし, EP を注射しなくても腫瘍は死滅しない。つまり, 8週後に EP を注射すると, 少し遅れて腫瘍は増殖しだすし, 12週後に EP を注射すると, そこから少し遅れて腫瘍は対数増殖しだす (図2)。すなわちその間は, 腫瘍は死滅するのではなく, ただ増殖しないだけの dormant な状態でいたことになる。このときの細胞動態を検討すると, 細胞増殖は少ないながらも保たれており, アポトーシス

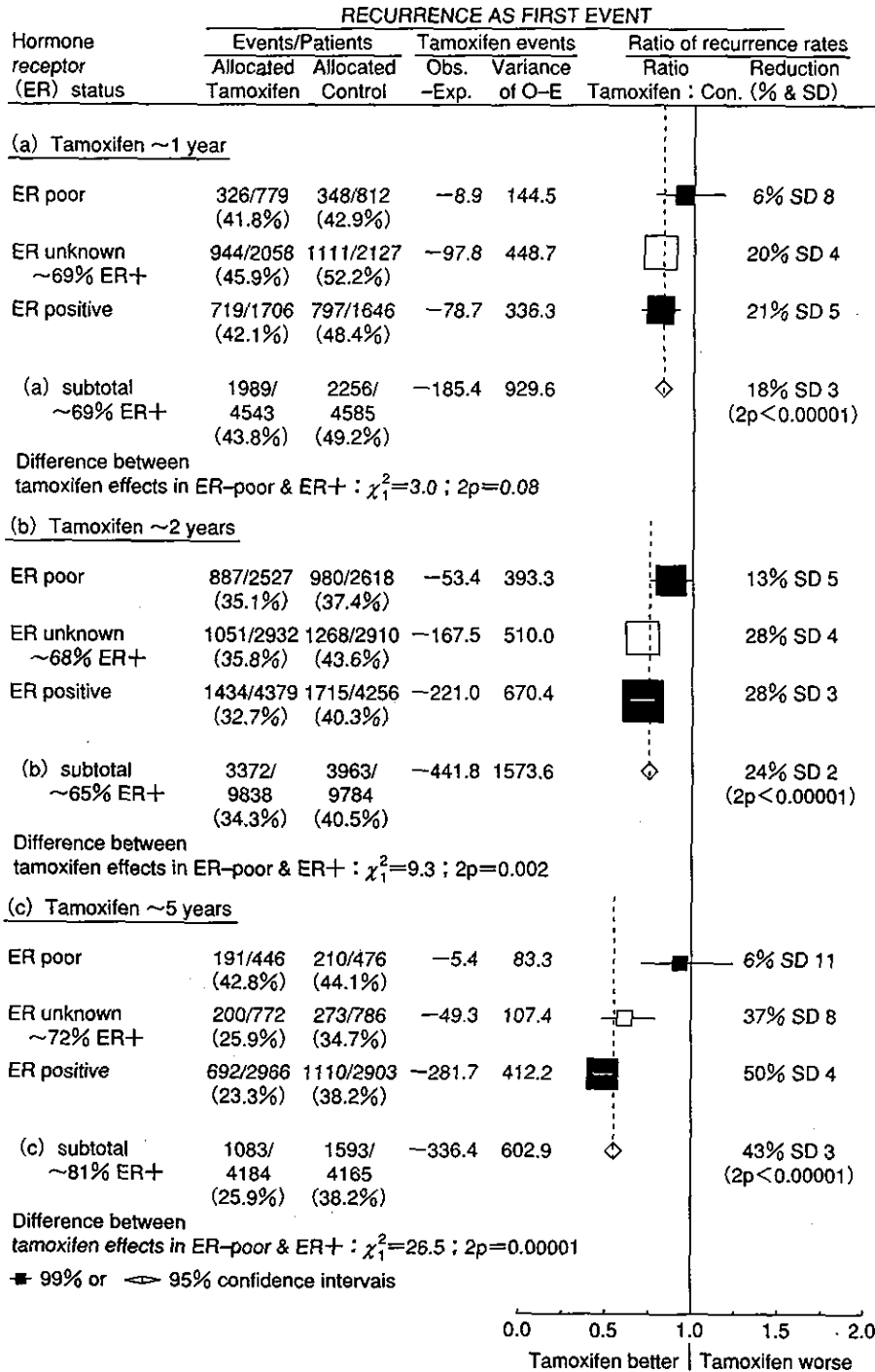


図1 タモキシフェン使用期間別再発の Odds reduction

タモキシフェンは、投与しないより2年間投与したほうが再発を抑制し、2年間投与より5年間投与の方がさらに再発を抑制する。EBCTCG meta-analysisの結果<sup>1)</sup>から引用

とのバランスの保たれた状態のために増殖しないことが分かる。そこにEPが注射されると、増殖

分画が増えて対数増殖をきたす。この実験からはホルモン依存性乳癌においては、エストロゲンを

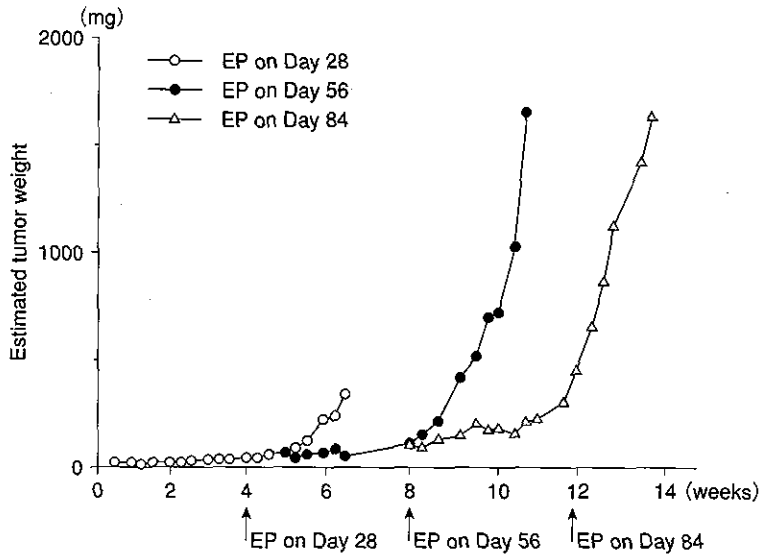


図2 MCF-7細胞のヌードマウスにおける増殖曲線  
MCF-7は、EPホルモンを投与しないと dormant な状態にあるが、ERホルモンを投与することにより対数増殖を開始する(文献8より引用)。

表2 最近のホルモン療法剤治験におけるI-NCの頻度と clinical benefit (文献6より)

	CR	PR	I-NC	Clinical benefit	備考
Exemestane	4%	8%	24%	36%	Third line
Letrozol	8%	23%	19%	49%	First line
Anastrozol	3%	18%	38%	59%	First line

投与すると細胞増殖が起きることが分かったが、逆に抗エストロゲン剤等を投与した場合の細胞動態からは、ことにG1期の cell cycle traverse timeは遅延することが実験的に証明されている<sup>9)</sup>。また、その主な原因は cell cycleにおけるG1→S blockと考えられている<sup>9,10)</sup>。ここにおいてもホルモン療法は癌細胞を死滅させるのではなく、兵糧攻めにして増殖を遅延させる機序が推定される。

しかし一方、臨床的な観察からは、ホルモン療法は癌細胞を死滅させる機序も推定されている。つまり、タモキシフェンを使用したトライアルを総合して検討すると、もしタモキシフェンが増殖遅延効果だけをもつのであれば、タモキシフェン

中止後の再発曲線は使用していない群と同等になるはずである。しかし、タモキシフェン使用を中止した後も再発曲線は非使用群よりも低い値を示す。このことは、タモキシフェンが一部癌細胞を死滅させていたと考えなければ説明できない。事実、進行・再発乳癌に対してホルモン療法を施行した場合、約半数の腫瘍は縮小する。

EBCTCGによるタモキシフェントライアルの overview analysisによると、タモキシフェンの死亡率抑制効果は再発抑制効果よりも遅れてでてくる。これを称して、carry-over effectと呼んでいる。また、タモキシフェンは使用しないよりも2年間使用したほうが再発抑制効果は優れ、2年間使用するよりも5年間使用したほうがさらに再発抑制効果、死亡率抑制効果に優れることが証明されている(図1)<sup>1)</sup>。5年間使用と10年間使用とは、現在臨床試験が行なわれている最中である。このように、タモキシフェン使用中は腫瘍の増殖が遅延されているために、長く使用した方がその分再発が抑制されていると考えられる。

まとめ

癌は一度発生すると根治することが困難であ



る。乳癌の場合には、Fisher が、臨床的な癌はすでに全身病であると提唱した。このことは、すべての乳癌に当てはまるわけではないが、多くの進行・再発乳癌に対してはあてはまる。このような場合、化学療法は癌細胞に特異的な治療法ではないために、正常細胞にも副作用が及ぶために、化学療法ですべての癌細胞を死滅させるのは困難である。その結果癌細胞が遺残すると、対数増殖的に再増殖するためすぐにコントロール不可能になる。その点、内分泌療法はER陽性細胞に特異的に働くターゲット療法である。かつその作用機作はマイルドであり、long-NCが意味を持つまさに dormant therapy の典型である。癌が癌たりえるのは、局所で増殖し、遠隔転移をきたすからである。たとえ癌が存在してもそのまま増殖しなければ命を脅かす存在とはならず、担癌のまま他の原因で天寿を全うすることとなる。乳癌においても骨髄移植を伴う大量化学療法の効果が見直されている今、他の癌腫においても癌治療の発想の転換をする必要があるのかもしれない。

#### 文 献

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *The Lancet* 351: 1451-1467, 1998
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 352: 930-942, 1998
- 3) Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al: Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 20: 4611-4614, 2002
- 4) Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20: 4628-4635, 2002
- 5) 池田 正, 榎本耕治, 古川潤二・他: 再発乳癌における内分泌療法の位置づけ—臨床症例からのアプローチ. *乳癌の臨* 11: 428-432, 1996
- 6) Robertson JF, Howell A, Buzdar A, et al: Static disease on anastrozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 58: 157-162, 1999
- 7) 池田 正, 榎本耕治, 久保内光一・他: 乳癌における estrogen receptor, progesterone receptor の予後因子としての意義. *日癌治誌* 23: 703-709, 1988
- 8) 竹内 透: 異なる増殖相における同一ヒト乳癌細胞の細胞動態と化学・内分泌療法感受性に関する実験的研究. *日外会誌* 96: 379-387, 1995
- 9) Sutherland RL, Hall RE, Taylor IW: Cell proliferation kinetics of MCF-7 human mammary carcinoma cells in culture and effects of tamoxifen on exponentially growing and plateau-phase cells. *Cancer Res* 43: 3998-4006, 1983
- 10) 池田 正, 榎本耕治, 藤原 潔・他: ホルモン剤投与による乳癌細胞動態の変化に関する実験的研究. *日癌治誌* 20: 2243-2250, 1985

特集

固形癌に対するNeoadjuvant Therapy

## 乳癌に対するNeoadjuvant therapyの現況と展望\*

神野 浩光\*\*  
池田 正\*\*  
北島 政樹\*\*

**Key Words :** breast cancer, neoadjuvant, chemotherapy, endocrine therapy

### はじめに

乳癌に対する術前療法の歴史は手術不能である局所進行乳癌にまず全身化学療法を行ったことに端を発している。そして現在では術前療法は炎症性乳癌を含む局所進行乳癌の標準治療となっている<sup>1)</sup>。また、早期乳癌においても、術後の補助化学療法がdisease-free survivalおよびoverall survivalを改善することが報告された<sup>2)</sup>。これらの結果から乳癌の初期治療として手術のような局所療法のみならず、全身療法の重要性が認識されるようになった。術後補助療法の有効性が確認され、その適応が広がるにつれて、術前療法の対象も局所進行乳癌のみならず手術適応のある乳癌にまで広がった。術前療法を行う根拠として、①マウスのモデルにおいて、原発巣の切除により転移巣の増殖がみられ、切除前に化学あるいは内分泌治療を行うことによりその現象が抑えられたというFisherらの報告<sup>3)4)</sup>や、②Goldie-Coldmanの理論<sup>5)</sup>あるいはNorton-Simonの仮説<sup>6)</sup>より、早期に薬物療法を開始したほうが、耐性細胞が少なく、増殖速度も早い<sup>7)</sup>ため効きやすい、などがいわれている。

術前化学療法の利点としてはまずdown stagingとそれに伴う手術の縮小化がある。つまり、乳房

切除が適応であった症例において乳房温存術が可能になったり、もともと乳房温存術の適応であった場合でも切除範囲の縮小により整容性向上の可能性がでてくる。次の利点としては腫瘍を実際に計測することにより薬剤感受性をもっとも正確に評価できることである。これにより無効な薬剤の投与を避けQOLの維持に貢献できる。3番目には術前療法の効果が新たな予後因子となっていることである。pCR群は有意に良好な予後を示すことが報告されている。さらに、disease free survivalおよびoverall survivalの延長の可能性が指摘されているが、回答はまだ得られていない。

本稿では、乳癌における術前療法の現況について自験例を含めて報告する。

### 術前化学療法

1. アントラサイクリンを中心としたトライアル  
現在までに行われた主なトライアルの結果を表1にまとめる。奏効率は49~80%であるが80%前後との報告が多く、pCR(pathological CR)についても7~36%と開きがあるが20~30%であることが多いようである。このなかでももっとも大規模なトライアルはNSABP B-18<sup>8)</sup>であるので、それについて概説する(図1)。1988年10月から1993年4月までに針生検により確認がえられたT1-3 N0-1 M0乳癌患者1,523例が登録された。年齢、腫瘍径、N(0 or 1)によって層別化し、AC (adriamycin 60mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 600

\* Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer : current perspective.

\*\* Hiromitsu JINNO, M.D., Tadashi IKEDA, M.D. & Masaki KITAJIMA, M.D.: 慶應義塾大学医学部外科(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35); Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, JAPAN

表1 おもな術前化学療法トライアル

著者, 年	患者数	対象	Regimen*	奏効率 (%)	cCR (%)	pCR (%)
Scholl, 1994 <sup>7)</sup>	200(390)	2~7cm	CAF	65	29	—
Bonadonna, 1998 <sup>8)</sup>	536	>3 cm	A or M	79	16	3
Fisher, 1998 <sup>9)</sup>	749(1523)	T1-3, N0-1	AC	80	36	9
Van der Hage, 2001 <sup>10)</sup>	350	T1c-T4b, N0	FEC	49	7	4

\* CAF : cyclophosphamide, adriamycin, 5-FU, A : adriamycin, M : mitoxantrone, AC : adriamycin, cyclophosphamide, FEC : 5-FU, epirubicin, cyclophosphamide

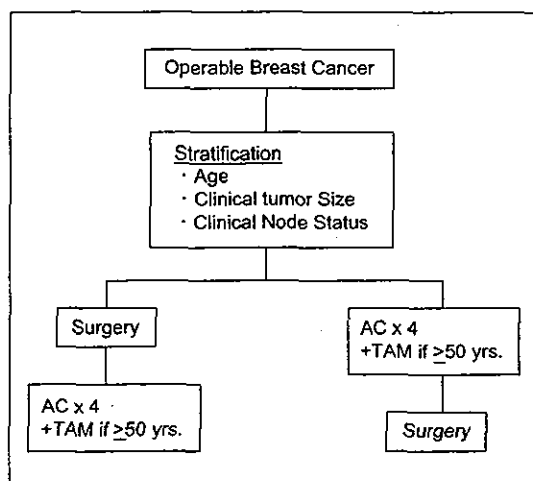


図1 NSABP B-18トライアル

A : adriamycin, C : cyclophosphamide, TAM : tamoxifen

mg/m<sup>2</sup>の4サイクルを術前に投与する群(763例)と術後投与群(760例)に無作為に割り付けた。術前投与の効果としてはCRが36%, PRが44%, NCが17%でありPDはわずか3%であった。したがって、奏効率は80%であった。奏効率に影響を及ぼす因子について解析したところ、腫瘍径と臨床的リンパ節状況の2つの関与が示唆された。また、術前投与群の約13%においてはpCRがえられた。ただし、手術時にDCIS(ductal carcinoma *in situ*)のみみられた症例はpCRに含まれている。乳房温存術施行率は術前投与群において有意に高かった(67 vs. 60%,  $p=0.002$ )。とくに腫瘍径が5 cmを超える場合は、術後群ではわずか8%の温存率だったのに比べて、術前群では22%の患者が温存手術を受けることができた。同側乳房再発は術前群で10.7%と術後群の7.6%より高い傾向がみられたが有意差はなかった。9年間の追跡の結果、全生存率は術前投与群で69%, 術

後投与群で70%と有意差を認めなかった( $p=0.80$ )。無病生存率も術前群および術後群でそれぞれ55%, 53%とやはり有意差を認めなかった( $p=0.50$ )。また、術前群では腫瘍のresponseが予後因子として有用であることがわかった。つまり、9年後の生存率でみてもCR群, PR群, NR群でそれぞれ78%, 67%, 65%であった。他の報告をみてもやはり術前療法に反応した患者群は無反応群に比べて有意に予後良好であるとするものが多い<sup>8)</sup>。B-18トライアルにおいてさらに特記すべきことはpCR群の生存率が85%と優れていたことである。BonadonnaらもpCR群, 奏効群, 無反応群における8年目の無病生存率がそれぞれ86, 58, 37%であったと述べているし<sup>8)</sup>, Cameronらも8年目の生存率において, pCR群, 奏効群, 無反応群がそれぞれ88, 60, 35%であったと報告している<sup>11)</sup>。今のところ, pCRは独立した予後因子であると考えてよいと思われる。

## 2. タキサンを含むトライアル

上記の試験はほとんどがアントラサイクリン系薬剤を用いていたが、近年、乳癌治療におけるタキサン系薬剤の有効性が確認されるとともにタキサンを含むレジメンを用いた術前療法のトライアルも行われるようになった。タキサンとアントラサイクリンを比較するトライアル, アントラサイクリンとタキサンの併用療法のトライアル, そしてアントラサイクリンのあとにタキサンを追加するトライアルなどである。表2にそれらをまとめた。NSABP B-27の報告ではAC 4サイクルのあとにdocetaxel 4サイクルを追加することによって約10%のpCR率が19%となった<sup>14)</sup>。また, Smithらの報告<sup>15)</sup>でもCVAP 4サイクルにdocetaxel 4サイクルを追加することによってやはりpCR率が18%から34%に上昇しており、

表2 タキサンを含むトライアル

著者, 年	患者数	対象	Regimen*	奏効率 (%)	cCR (%)	pCR (%)
Buzdar, 1999 <sup>12)</sup>	87	T1-3, N0-1	P	80	27	8
	87		FAC	79	24	16
Pouillart, 1999 <sup>13)</sup>	180	T2-3, N0-1	AT	83	14	16
	67		AC	66	9	10
NSABP B-27, 2001 <sup>14)</sup>	1492	手術可能	AC	85	40	9.8
	718		AC→D	99	64	18.7
Smith, 2002 <sup>15)</sup>	50	>3 cm	CVAP	66	33	18
	47		CVAP→D	94	56	34

\* P : paclitaxel, FAC : 5-FU, adriamycin, cyclophosphamide, AT : adriamycin, paclitaxel, AC : adriamycin, cyclophosphamide, D : docetaxel, CVAP : cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, prednisolone

アントラサイクリンのあとにタキサンを追加する方法の有効性が注目されている。

### 3. 当施設におけるトライアル

2001年から腫瘍径3 cm以上のステージIIまたはIII乳癌を対象として術前化学療法を行っている。用いた薬剤はマウスのモデルにおいて5'-DFURとdocetaxelの併用により相乗効果が確認されたことから<sup>16)</sup>、両者の併用療法を行っている。Regimenとしては5'-DFUR 800mg/body/day, poをday 1~14, およびdocetaxel 60mg/m<sup>2</sup>, divをday 8とし3週間を1サイクルとして4サイクル行うものである。

### 4. ハーセプチン(trastuzumab)を用いたトライアル

HER2受容体の過剰発現を伴う再発乳癌に対する初の分子標的治療として開発されたヒト化モノクローナル抗体であるハーセプチンは単剤で26%<sup>17)</sup>、タキサンやvinorelbineなどの抗癌剤との併用で63~75%の奏効率を示している<sup>18)19)</sup>。HER2の発現が2+以上のステージIIまたはIII乳癌40例を対象としたハーセプチンとpaclitaxelによる術前療法のphaseIIのトライアルが行われた。ハーセプチンは初回のみ4 mg/kg, その後は毎週2 mg/kg投与が11回行われた。Paclitaxelは3週ごとの175mg/m<sup>2</sup>が4回投与された。その結果、奏効率は73%, pCRは18%であった<sup>20)</sup>。

### 術前内分泌療法

乳癌の約6割はホルモン依存性を有し、ホルモン療法が奏効する。ホルモン療法のみでは、大きく、エストロゲンレベルを減少さ

せるものと、エストロゲン作用を細胞レベルで阻害するものの2種類に分けられる。抗エストロゲン剤であるtamoxifenのメカニズムは、エストロゲンレセプターに結合することによりエストロゲンの作用を競合阻害することであり、現在、ホルモンレセプター陽性乳癌の術後補助療法および再発に対する治療のfirst lineとして使用されている。一方、閉経後症例の主なエストロゲン供給源は末梢組織におけるアロマターゼによる血中のandrostendioneからestroneへの変換であり、アロマターゼ阻害剤はアロマターゼを阻害することによりエストロゲンレベルを減少させ、抗腫瘍効果を示し、主なものにanastrozole, exemestaneおよびletrozoleなどがある。ER陽性または不明の乳癌において補助療法としてのtamoxifenは5年間の内服により再発および死亡のリスクをそれぞれ47%, 26%減少させることが判明している<sup>21)</sup>。当初は化学療法主体であった乳癌に対する術前療法だが、内分泌療法の有効性とその化学療法に比べて圧倒的な毒性の少なさから、ホルモン剤による術前療法もまた施行されるようになってきた。さまざまなホルモン剤を用いた術前内分泌療法が行われている(表3)。奏効率も41~87.5%と術前化学療法と匹敵している。Ellisらの報告においてletrozoleの奏効率はtamoxifenに比べて有意に優れているのみならず( $p=0.004$ )、letrozoleはerbB-2陽性乳癌に対しても効果を示した<sup>25)</sup>。

内分泌療法の特徴として副作用が軽微であることがあり、そのため、化学療法に比べて、術前治療中の患者のQOLが維持され、脱落例が少ないことが予想される。また、術前内分泌療法の特徴と