

が500mg/m²であった。投与スケジュールは、q28 days × 6 cyclesが全体の60%であった。

⑦AT

ADRが50mg/m²、Paclitaxel(TXL)の場合80 mg/m²、docetaxel(TXT)の場合60mg/m²であった。投与スケジュールは、q21days × 3 or 4 or 6 cyclesが全体の40%であった。

⑧ET

EPIが50mg/m²、TXLの場合90mg/m²、TXTの場合50mg/m²であった。投与スケジュールは、q21 days × 3 or 4 or 6 cyclesが全体の42%であった。

5) 本邦における新薬の開発について

日本における薬剤開発の状況は欧米に比べ数年、また同じアジア諸国と比べても遅れている状況にある中、今後の日本における薬剤開発の方針はどうあるべきかについて質問した(複数回答あり)。「欧米のトライアルに積極的に参加する」が46%、「アジアを中心に欧米に匹敵する臨床試験グループを創ることを目指す」が43%とほぼ意見が分かれた。「その他」は22%であったが、そのほとんどが「日本での臨床試験グループを創るべき」といった趣旨の内容であった。

6) 本邦における乳がん薬物療法のガイドラインについて(図4)

最後に、日本癌治療学会、日本乳癌学会、日本臨床腫瘍学会などの学術団体が作成するガイドラインは、日常の診療に役立つかどうかについて質問した。

有効回答数183名中、「大変役に立つ」との回答が131名(71.6%)、「わからない」が33名(18.0%)、「役に立つとは思わない」が4名(2.2%)、「ガイドラインがあると日常の診療の障害になる」が3名(1.6%)という結果であった。

考 察

わが国の乳がん薬物療法の実態を示すアンケート調査は非常に少ない。製薬企業・調査会社が行った小規模な調査は散見されたが、今回日本癌治療学会が行ったのは初めてである。調査の信頼性と妥当性を評価するには、対象と回収率がkey pointである。対象は、乳癌学会の認定医・専門医

が76.6%であり、本調査は乳がん薬物療法を実際に担当している専門家集団を対象としたこととなる。また、診療において乳がんを専門に治療している医師が80%以上であり、この調査結果が乳がん薬物療法の質の高い薬物療法を行っていると考えられる対象群からの結果として良いと思われる。回収率は68%であり50%を越えている。具体的な内容では、補助化学療法の適応については有効回答数が55.2%と低く、化学療法に対して各施設内での決められた治療方針が決定されていないことを危惧する。リンパ節転移陰性の再発低危険群に対しては、化学療法が必要と考えるのは7%であり、リンパ節転移陰性の再発高危険群およびリンパ節転移陽性症例には化学療法を積極的に行う医師がほとんどである。さらに、転移リンパ節個数が多くなると化学療法を推奨する割合が高くなっている。HER2の取り扱いについては、ザンクトガレンのコンセンサス同様に現時点では72.4%の医師が考慮していない¹⁾。また、HER2の測定時期に関して手術で摘出した原発腫瘍で測定する医師が51.1%であるが、2000年のASCOのガイドラインでは初回手術時に原発腫瘍で測定することを薦めており、現在はほとんどの施設で測定されていると考えられる²⁾。化学療法の内容については回答が複数かつ多岐にわたり、さらに無回答も多かった。リンパ節転移陰性・再発高危険群ではCMFが最も多く34.6%、経口フッ化ピリミジンも30.8%の医師が使用している。経口フッ化ピリミジンは、ACETBCのメタアナリシスではUFT+群とUFT-群では、UFT+群で無再発生存期間の延長が認められるが、CMFとの比較がなく、国際的な標準的薬物療法との比較ではエビデンスを欠いている³⁾。コンセンサスを重視するならば、フッ化ピリミジンの使用は理解できるが、エビデンスによるガイドラインではCMFが標準的薬物療法として認められる。ガイドラインで推奨可能な治療とは、少なくとも60%以上の医師のコンセンサスが必要であり、この点からも経口フッ化ピリミジンを実地医療で使用することは慎重にするべきである⁴⁾。経口フッ化ピリミジンを術後補助療法として実地医療で使用することはわが国においても今や少数派となっており、治療の妥当性は既に失われてい

る。技術的にCMF、アントラサイクリンを含む治療が困難である医師は、他の専門家に患者を紹介するべきである。しかし、患者の事情、患者の状態、例えば重篤な合併症、高齢者に対しては国際的標準療法を推奨する根拠に乏しく将来的にフッ化ピリミジンが使用される可能性はある。リンパ節転移陽性例では、3個まではアントラサイクリンを含む多剤併用が30.8%、リンパ節転移4個以上では41.2%と増加している。わが国のCMFは、海外に比較し用量でCPAが少なく、再発高危険群にはより強力なアントラサイクリンが有用と考える医師が多い。化学療法の期間に関しては、6カ月以内が61.3%、12カ月以内が16.7%でザンクトガレン、NIHのコンセンサスと同じである¹⁵⁾。

転移性乳がんの化学療法について

化学療法の目的については、有効回答数190名中「質の高い生活を保ちながら予後の延長」との回答が179名(94%)と答えており、治癒と考える医師が7%である。すなわち、治療の目的が症状緩和であり、治癒ではないとすることはガイドラインに示すまでもなく標準的な考えとなる。もし、患者に治癒を目的に治療をすれば、それは標準的でないと考えたい。治療戦略については、Hortobagyiが示したアルゴリズムが広く受け入れられている⁶⁾。まず、内分泌感受性により内分泌療法を考慮し、内臓転移、予後などで内分泌化学療法かを決定する。化学療法の順位は、「アントラサイクリンを含む多剤併用療法→タキサン系薬剤」が48.9%、「アントラサイクリンとタキサン系薬剤を含む多剤併用療法」が24.5%と70%以上が薬剤のポシショニングを考慮している。

局所再発、骨転移主体の病態に対する治療戦略も国際的な標準に準じていた⁷⁾。骨転移によるがん性疼痛には、「モルヒネ製剤+放射線治療または内分泌療法または化学療法」が30%、「放射線治療+内分泌療法」が27.9%で、症状の緩和と骨的骨折の予防に注意している。ただし、「放射線療法+化学療法」を8.9%の医師が行うとしているが、放射線治療と化学療法を併用すると骨髄毒性が強くなる危険性を十分に考慮し、患者に説明した上で実践が必要ではないか。症状緩和を目的

にした転移性乳がん治療では治療関連死は避けなければならない。

乳がんの化学療法を行う上で、80%以上の医師が本邦の標準的治療の決定を望んでおり、海外のエビデンスで決められている国際的な標準的治療とわが国の乳がん化学療法の実態の異なることを憂慮し、わが国の治療指針の制定に対する期待は大きい。

化学療法を行う上での問題点として最も多かったものが「化学療法専門医の不足」で79%であった。現在の医学部における教育カリキュラムの整備と臨床腫瘍医育成が早急に必要である。乳癌学会では専門医制度の導入、日本臨床腫瘍学会でも臨床腫瘍専門医制度が動いており、日本癌治療学会では臨床試験登録医制度が既に開始されており、学会が本腰を入れて育成に力を注いでいる。「パラメディカルの不足」を45%の医師が指摘しているが、日本看護学会ではがん化学療法認定看護師制度などが開始され、保険上の優遇も加えられ、徐々にではあるが環境整備が進みつつある。少し気になったのが、「患者の意識不足」を24%の医師が指摘しているが、日本人のパターナリズムなどの文化的な背景はあるものの、患者教育を医療側から積極的に行う必要がある。

日常診療において使用しているレジメンについて、治療ごとに投与量、投与スケジュールを質問した。施設、あるいは医師によりかなり多彩である。CAFではCPAが経口の場合100mg/body、静脈内投与の場合500mg/m²、ADRが40mg/m²、5-FUが500mg/m²であった。スケジュールは、q28 days、およびq21daysであり、用量強度はADRでは10-13mg/m²/week以上が61%であった。CEFもCPAが経口の場合100mg/body、静脈内投与の場合500mg/m²、EPIが40mg/m²、5-FUが500mg/m²であった。スケジュールは、CAFと同様にq28 daysおよびq21daysで用量強度はEPI10-13mg/m²/weekが64%であった。AC、CAはADRが60mg/m²であった。EC、CEのEPIは60mg/m²であった。いずれも投与スケジュールはq21days×4 cycles、およびq21days×6 cyclesが全体の68%であった。サイクル数は4～6 cyclesである。問題は用量強度である。化学療法剤は用量と効果・毒性

に正相関があり、至適用量を決定する大規模な臨床試験が行われ、化学療法の進歩として生存率の向上に寄与しているが、アントラサイクリンの用量強度は国際的用量と比較すると少ない傾向がある。ADRはAC, CAとして投与される場合20mg/m²/weekが多く、このレジメンが唯一国際的に推奨される標準的用量が使用されている⁹⁾。EPIは保険適応が60mg/m²/cycleであり、国際的な75-120mg/m²/cycleを下回っている。私見ではあるが、行政に対して学会などが強く要望しなければならない。行政の監督指導が古いデータをもとに決められた用量をそのまま適応してくるのは理不尽である。患者教育用の説明書に抗悪性腫瘍剤の国際的用量と本邦で汎用される用量の説明をする必要があるが、行政の責任を同時に説明しなければならないことは残念である。

CMFは、CPAが500mg/m²、MTXが40mg/m²、5-FUが500mg/m²であり、oral CMFではCPAが100mg/bodyとclassical CMFに比較し、CPAの用量が3分の2である。投与スケジュールは、静注が3週間隔、経口が4週間隔であり、サイクルは6 cyclesが全体の60%であり標準的である。ただし、3サイクルは臨床試験でも6サイクルに有意に劣っており、6サイクル以上、12サイクル以下が望ましい。AT、ETの投与量は、ATの場合ADRが50mg/m²、docetaxelが60mg/m²であり、ETの場合EPIが50mg/m²、paclitaxelが90mg/m²、docetaxelが50mg/m²であった。わが国では、docetaxelではADR、EPIとの併用第I相試験が行われており、この結果がわが国の標準的推奨用量である^{8,9)}。なおpaclitaxelは、わが国ではADR、EPIとの併用第I相試験は行われていないので十分注意する必要がある。投与スケジュールは、3週間隔が主流であるがサイクル数は3~6サイクルと異なる。このレジメンは、回答医師の40%前後であり、本アンケートではアントラサイクリン+タキサン本邦における標準的用量・用法はコンセンサスがないと解釈せざるをえない。ICH-GCP E5の制定以降も日本における薬剤開発の状況は欧米に比べ数年、また同じアジア諸国と比べても既に遅れている。「欧米のトライアルに積極的に参加する」、「アジアを中心に欧米に匹敵

する臨床試験グループを創ることを目指す」をあわせると80%以上であり、臨床試験の国際化を目指すべきと考える医師がほとんどであった。

おわりに

乳がんの治療は、外科・放射線・薬物療法が主体であるが、エビデンスに基づき科学的で、合理的な治療法の選択と実践が必要である。現在、情報の国際的な共有化が図られ、わが国の国民にも広く国際的な医療情報が供給されるようになった。インターネットによる国際的な治療ガイドラインの開示もその一つであるが、NCCNなどの情報が必ずしもわが国の国民にとって有益とはならない。つまり、海外の医療情報が、実際の日本国民の標準的な医療として享受できない現状がある。医療政策、保険・保健制度、保健環境、国民性、疾病に対する認識など多くの違いが、海外のガイドラインに則した実地医療の実践を困難にしている。しかし、海外のガイドラインには日本の乳がん治療に適用できる多くの知恵があり、我々乳がん専門医は、その知恵を日本の乳がん患者に応用することをためらってはならない。その意味で、主体はevidence basedではあるが、わが国の乳がん専門医のconsensusを加味した日本の標準的乳がん薬物療法を考える必要がある。日本の乳がん治療をリードする専門家の意見を十分考慮し、患者さんの意見、行政の考え方を包括した標準的治療、つまり日本の医療現場に適合し、さらに科学的で合理的な標準的治療を早急に決定し、広く開示する必要があると考える。

謝辞

アンケートにご協力いただいた先生方に深く感謝いたします。また、第39回日本癌治療学会総会・プレジデンシャルシンポジウム「癌治療の標準化に向けて—乳癌—」にご協賛いただいたプリストルマイヤーズ、アベンティスファーマ、ファルマシア、ノバルティス、アストラゼネカ(順不同)に感謝いたします。特に集計にはファルマシアの吉田佳嗣氏、矢口正暁氏のご協力が多大であったことを明記しておきます。

【アンケートにご協力いただいた先生方の氏名

(順不同, 敬称略)]

福岡大学医学部第一外科(濱田雄蔵), 市立貝塚病院外科(彌生恵司), 高野せきね外科・眼科クリニック(関根智久), 高知市立市民病院乳腺甲状腺外科(山川 卓), 札幌医科大学第一外科(大村東生), 札幌乳腺外科クリニック(岡崎 稔), 社会保険久留米第一病院外科(田中真紀), 大阪市立大学大学院腫瘍外科(仲田文造), 東京白十字病院外科(樋口勝美), 飯田市立病院外科(千賀 脩), 鹿児島大学医学部附属病院手術部(吉中平次), 群馬県立がんセンター外科(木村盛彦), 市立貝塚病院外科(西 敏史), 都立豊島病院外科(金 慶一), 川崎医科大学乳腺甲状腺外科(園尾博司), 近畿中央病院外科(宮内啓輔), 大阪府立成人病センター外科(元村和由), 杏林大学医学部第2外科教室(福島久喜), 埼玉県立がんセンター外科(東 靖宏), 佐世保市立総合病院外科(原 信介), 近江八幡市民病院外科(迫 裕孝), 東京医科大学外科(日馬幹弘), 松山赤十字病院外科(田代英哉), 仙台市立病院外科(原田雄功), 京都府立医科大学移植・内分泌外科(吉村了勇), 東京女子医科大学第2外科(神尾孝子), 東京女子医科大学第2外科(亀岡信悟), 京都大学医療技術短期大学部看護学科(稲本 俊), 岡山大学医学部第2外科(土井原博義), 群馬大学医学部救急医学(飯野佑一), 慈恵会医科大学附属病院臨床腫瘍部血液・腫瘍・内科(小林 直), 国立病院九州がんセンター乳腺部(大野真司), 北九州市立医療センター外科(阿南敬生), 癌研究会附属病院化学療法科(伊藤良則), 厚生連高岡病院外科(平野 誠), 防衛医科大学校研究センター外傷部門(平出星夫), 九州大学生体防御医学研究所附属病院腫瘍外科(森 正樹), 千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学第一外科(鈴木正人), 関西労災病院外科(高塚雄一), 慶應義塾大学医学部外科学教室(池田 正), 大阪府立成人病センター外科(稲治英生), 相良病院(雷 哲明), 名古屋市立東市民病院外科(小林俊三), 熊本大学医学部第2外科(山下純一, 山本 豊), 熊本市立市民病院外科(西村令喜), 群馬大学第2外科(堀口 淳), 新潟県立がんセンター外科(佐藤信昭), 長野県がん検診救急センター(小池綏男), 国立水戸病院外科(植木浜一), 山口大学医学部消化器・腫瘍外科(丹黒 章), 国

家公務員共済組合連合会横浜南共済病院(清水 哲), 埼玉県立がんセンター内分泌科(田部井敏夫), 兵庫県立西宮病院外科(先田 功), 癌研究会附属病院乳腺外科(高橋かおる), 兵庫県立成人病センター外科(河野範男), 国立がんセンター中央病院外科(明石-田中定子), 大阪市立総合医療センター外科(藤本泰久), 東京共済病院外科(馬場紀行), 鳥取大学医学部附属病院第2外科(石黒清介), 神奈川県立がんセンター(麻賀太郎), 愛知県がんセンター乳腺外科(岩瀬拓士), 国立大阪病院外科(辛 栄成), 藤田保健衛生大学外科乳腺・内分泌(岩瀬克己), 東北大学医学部腫瘍外科(大内憲明, 石田孝宣), 国立がんセンター東病院化学療法科(佐々木康綱), 東邦大学医学部附属佐倉病院外科(朴 英進), 広島大学医学部第2外科(片岡健), 昭和大学豊洲病院(黒井克昌), 広島大学原医研腫瘍外科(大崎昭彦), 防衛医科大学第1外科(佐藤一彦), 乳腺クリニック児玉外科(三瀬圭一), 広島市立安佐市民病院(久松和史), 長崎大学医学部第1外科(綾部公懿), 静岡県立総合病院外科(中上和彦), 埼玉県立がんセンター乳腺外科(武井寛幸), 福井赤十字病院外科(城崎彦一郎), 香川医科大学第1外科(白杵尚志), 洛陽病院(菅 典道), 島根医科大学第一外科(仁尾義則), 東京大学医学部外科(安田秀光), 国立高崎病院(石田常博), 東京女子医科大学第二病院外科(歌田貴仁), 久留米大学医学部外科乳腺内分泌外科(古賀稔啓), 東北大学腫瘍外科(大貫幸之), 横浜市立大学医学部第2外科(石川 孝), 東京都立大塚病院外科(袴田安彦), 日本大学医学部第一外科学教室(天野定雄), 慶應義塾大学医学部外科学教室(北島政樹), 千葉県がんセンター乳腺外科(宮内 充), 更埴中央病院外科(唐木芳昭), トヨタ記念病院乳腺内分泌科(柄松章司), 神戸市立中央市民病院外科(小西 豊), 市立堺病院外科(増田慎三), 岩手医科大学第1外科(早川善郎), 市立豊中病院外科(北田昌之), 藤田保健衛生大学消化器外科第4科(内海俊明), 栃木県立がんセンター化学療法科(藤井博文), 福岡大学病院血液・糖尿病科(一瀬一郎), 徳島大学医学部第2外科(駒木幹正), 埼玉医科大学付属病院消化器・一般外科(II)(大久保雄彦), 乳腺クリニック児玉外科(児玉 宏), 市立吹田市民病院外科(古川

順康), 札幌医科大学第一外科(平田公一), 川口市立医療センター外科(中野聡子), 埼玉社会保険病院外科(洪 淳一), 癌研究会附属病院乳腺外科(吉本賢隆), 新潟県立坂町病院外科(牧野春彦), 東京歯科大学市川病院外科(正村 滋), 川崎市立川崎病院外科(石井誠一郎), 大阪市立大学医学部腫瘍外科(平川弘聖), 銀座プリマ・クリニック(小池道子), 金沢大学医学部手術部(野口昌邦), 札幌社会保険総合病院(秦 温信), 大阪市立大学医学部腫瘍外科(小川佳成), 和歌山県立医科大学外科(尾浦正二), 富山県済生会富山病院外科(島多勝央), 県西部浜松医療センター外科(神田和弘), 杏林大学医学部第2外科(松田 実), 九州大学大学院消化器・総合外科第2外科(北村 薫), 滋賀医科大学第1外科(阿部 元), 東京電力病院外科(菊池 潔), 東京都立大久保病院外科(江淵正和), 淀川キリスト教病院外科(脇田和幸), 大阪市立大学医学部外科(森本 健), 愛知県がんセンター乳腺外科(岩田広治), 国立名古屋病院外科(佐藤康幸), 東京女子医科大学付属第2病院外科(木下 淳), 国立がんセンター中央病院外科(福富隆志), 東海大学医学部外科(田島和郎), 小千谷総合病院外科(横森忠紘), 名古屋市立大学医学部第2外科(岩瀬弘敬), 北摂総合病院外科(梁 壽男), 和歌山医科大学紀北分院外科(櫻井武雄), 千葉大学医学部第1外科(長嶋 健), 慈恵会医科大学第3病院外科(内田賢), 東京女子医科大学第2外科(木村恒人), 名古屋大学医学部第2外科(今井常夫), 大阪市立大学大学院老年腫瘍病態学(加藤保之), (医)札幌ことに乳腺クリニック理事長・院長(浅石和昭), 大阪府済生会富田林病院外科(荻野信夫), 北九州市立医療センター外科(光山昌珠), 東京医科大学外科3(海瀬博史), 信州大学医学部第2外科(藤森 実), 都留市立病院外科(白倉外茂夫), 船橋市立医療センター外科(唐司則之), 日本大学医学部第1外科(秦 怜志), 徳島大学医療技術短期大学部(森本忠興), 星総合病院外科(野水 整), 新潟大学医学部第一外科(米永史代), 岐阜市民病院乳腺外科(伊藤隆夫), 東京慈恵会医科大学附属柏病院外科(久保寛隆), 聖マリアンナ医科大学乳腺・内分泌外科(福田 護), 川崎医科大学外科(紅林淳一), (医)康和会弘前メディカルセンター(高嶋一敏), 名古屋大学

医学部第二外科内分泌研究室(舟橋啓臣), 聖マリアンナ医科大学外科学(山口 晋), 東京女子医科大学附属第二病院外科・中国中央病院外科(折田洋二郎), 神奈川県リハビリ病院(篠 登), 九州大学医学部第一外科(黒木 司), 大阪厚生年金病院外科-乳腺・内分泌外科(芝 英一), 千葉労災病院外科(押田正規), 埼玉県立がんセンター乳腺外科(末益公人), 三井記念病院(西 常博), 西田内科医院(西田修実), 慈恵会医科大学外科(武山 浩)

文 献

- 1) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827, 2001
- 2) Bast Jr RC, Ravdin P, Hayes DF, et al: 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1865-1878, 2001
- 3) Kasumi F, Yoshimoto M, Uchino J, et al: Meta-analysis of five studies on tegafur plus uracil (UFT) as post-operative adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology* 64: 146-153, 2003
- 4) Report of the U. S. Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, 2nd ed. William & Wilkins, Baltimore, 1996
- 5) Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al: National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 93: 979-989, 2001
- 6) Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339: 974-984, 1998
- 7) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the breast, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 731-748, 2000
- 8) Itoh K, Sasaki Y, Fujii H, et al: Study of dose escalation and sequence switching of administration of the combination of docetaxel and doxorubicin in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 6: 4082-4090, 2000
- 9) 濱田雄蔵, 田村和夫, 光山昌珠, 他: 進行・再発乳癌に対するドセタキセル・エピルビシン併用第I相試験-preliminary results-. 第10回日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 138(#A-056), 2002

Review Article

The Evolution of Primary Chemotherapy in Breast Cancer Treatment

Tadashi Ikeda, Hiromitsu Jinno, and Masaki Kitajima

Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Japan.

Primary chemotherapy may be thought of as having evolved over three generations. First-generation primary chemotherapy followed trials which proved that the prognosis of breast cancer patients receiving primary chemotherapy was the same as that of patients receiving post-operative chemotherapy. Second-generation primary chemotherapy followed trials which demonstrated that regimens containing anthracyclines and taxanes yielded complete pathological response rates (pCR) of over 20%. Third-generation primary chemotherapy followed trials which demonstrated that inclusion of newer agents, such as trastuzumab and capecitabine, in combination with taxanes could yield pathological CR rates of over 30%. In third-generation primary chemotherapy, predictive factors, especially those analyzed by DNA array analysis, play a key role. Other issues, including the relevance of sentinel node biopsy after primary chemotherapy and the importance of marking the site of the primary tumor before primary chemotherapy in cases showing cCR, are highlighted. This article deals with the history of the evolution of primary chemotherapy, along with a discussion of some relevant issues.

Breast Cancer 11:148-155, 2004.

Key words: Breast Cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Preoperative chemotherapy

Before the emergence of the concept of primary chemotherapy, chemotherapy was given to the patients with advanced breast cancer. With advances in the multidisciplinary treatment of breast cancer, including surgery, radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy, primary chemotherapy followed by adjuvant surgery in breast cancer patients seems like a natural progression. One of the rationales for primary chemotherapy is based on Goldie-Coldman's model of cancer cell biology¹⁾, which suggests that the earlier chemotherapy is started, the better the prognosis in cancer patients. To prove the prognostic benefit of primary chemotherapy, several prospective randomized trials have been performed. None of these prospective randomized trials revealed either survival or recurrence-free survival benefit over conventional therapy in patients receiving primary chemotherapy²⁻⁶⁾. However, there was also

no evidence of prognostic inferiority following primary chemotherapy compared with postoperative chemotherapy. Therefore, the other potential benefits of primary chemotherapy have been investigated. As a result, several beneficial effects of primary chemotherapy have come to be recognized, including 1) it offers the opportunity to determine the sensitivity of the cancer cells, 2) it increases the possibility of conducting breast-conserving surgery, 3) it facilitates the study of cancer biology. Thus, even if the prognosis were the same, the benefits of primary chemotherapy may outweigh its disadvantages. These discussions are described elsewhere⁷⁾. Recently, primary chemotherapy has come to be used in routine clinical practice, especially in patients with large tumors. This article will present an overview of the history of primary chemotherapy. Primary chemotherapy may be thought of as having evolved over three generations. First-generation primary chemotherapy followed trials which proved that the prognosis of breast cancer patients receiving primary chemotherapy was the same as that of patients receiving post-operative chemotherapy. Second-generation primary chemotherapy followed trials which dem-

Reprint requests to Tadashi Ikeda, Department of Surgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan.
E-mail: ikedat@sc.itc.keio.ac.jp

Received January 19, 2004; accepted January 29, 2004

Table 1. Prospective Randomized Trials of Neoadjuvant Chemotherapy

Trial	Author	N	Med F/U	Regimen	RFS	OS
IBBGS	Mauriac ²⁹ 1999	272	124 Months	EVcM × 3 → MiThV × 3 → S S → EVcM × 3 → MiThV × 3	NS	NS
Royal Marsden	Makris ³⁰ 1998	309	48 Months	2MT × 4 → S → × 4 S → 2MT × 8	NS	NS
NSABP	Fisher ⁴ 1998	1523	6 Years (average)	AC → S S → AC	NS	NS
S6	Scholl ⁹ 1994	414	54 Months	FAC × 4 → R/S R/S → FAC × 4	NA > Adj p = 0.09	NA > Adj p = 0.039
ABCSG	Jakesz ³ 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

onstrated that regimens containing anthracyclines and taxanes administered in cycles of 12 weeks each yielded good pathological response rates of over 20%. Third-generation primary chemotherapy followed trials which suggested that inclusion of newer agents, such as trastuzumab and capecitabine, in combination with taxanes could yield pathological CR rates of over 30%. In third-generation primary chemotherapy, predictive factors play a key role.

This article deals with the history of primary chemotherapy, along with a discussion of some relevant issues.

First-Generation Primary Chemotherapy (Table 1)

These trials are the prototype of primary chemotherapy and most of the trials included anthracyclines as a chemotherapeutic agent. Most of the trials achieved relatively high clinical response rates, however, the pathological response rates were low. Several new findings came to light following these trials of primary chemotherapy⁷. Patients with progressive disease are extremely rare compared to those with advanced and/or metastatic disease. This is probably attributable to the small number of resistant cells and the abundant vascularity of the cancers. The rate of breast conservation varied from 24% to 89%. The wide range is probably because of the different criteria adopted for breast conserving surgery in the different studies. It should be remembered that the patients who became candidates for breast conserving surgery after primary chemotherapy tend-

ed to have local recurrence more frequently.

Second-Generation Primary Chemotherapy (Table 2)

Second-generation primary chemotherapy followed trials that demonstrated that regimens containing anthracyclines and taxanes yielded good pathological response rates of over 20%⁸⁻¹⁵. Because the pCR has been shown to positively correlate with prognosis, the pCR rate became a surrogate end-point of the trials of second-generation primary chemotherapy. Before advancing to the second-generation trials, there were many trials which tested the effectiveness of dose-intensity of the regimens and the efficacy of combinations of different types of chemotherapeutic agents, simultaneous combined use of anthracyclines and taxanes, etc.

Concept of Primary Chemotherapy Compared to Adjuvant Chemotherapy (Table 3)

The concept of primary chemotherapy is similar to that of adjuvant chemotherapy. With regard to the dose-intensity of chemotherapy in adjuvant settings, it is now thought that supra-optimal dosages of the drugs are not associated with improved overall survival or recurrence-free survival. The CALGB9344 trial¹⁶ was a prospective randomized trial that consisted of three arms in which adriamycin was administered at three different doses of 60, 75, 90 mg/m². The results showed that there was no difference in prognosis between the 60, 75 and 90 mg/m² groups. Some trials of

Table 2. Response Rate and Breast Conserving Rate of Neoadjuvant Chemotherapy

Author (group)	Type of study enrolled pts	Regimen	RR (%)	pCR (%)
Green ⁹ (MD Anderson)	pIII 258	T1-3, N0-1, M0 PACwkly → FAC × 4 vs PACq3W → FAC × 4		29
Ezzat ⁹	pII 72	Paclitaxel135/Cisplatin75 × 3-4	90	22
Luporsi ¹⁰	randomized pII 90	FEC100 × 6 E100Doc75 × 6	72 84	24 24
Tubiana-Hulin ¹¹	pII 39	A50Doc75	80	12
Lara ¹²	pII 20	A50Doc75 × 4	87	20
Burstein ¹³	pII 40	Paclitaxel175 × 4/Herceptin × 12	64	20
von Minckwitz ¹⁴ (GEPARUO)	pIII 913	T2-3, N0-2, M0 ≥ 2 cm vs dose dense AT	86.8 77.2	22.4 11.5
Bear ¹⁵ (NSABP B-27)	pIII 2400	T1c-3N0M0 (> 1 cm) T1-3N1M0 vs AC × 4	90.7 85.5	26.1 13.7

RR: response rate; pCR: pathological complete response; PAC: paclitaxel; FAC: 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide; FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; E: epirubicin; Doc: docetaxel; A: adriamycin; AT: adriamycin, taxotere

Table 3. Relevant Issues with Second-Generation Primary Chemotherapy

Combined use or sequential use
Drug and sequence of agents
Dose intensity of chemotherapy
Dose-dense chemotherapy
Duration of chemotherapy

dose-intensity have examined adjuvant high-dose chemotherapy with bone marrow support. There are several trials of high-dose chemotherapy with bone marrow support which showed no statistical difference between the conventional dose and high-dose arms¹⁷⁻¹⁹.

The results of dose-dense chemotherapy in an adjuvant setting was recently reported. In the CALGB9741 trial, a 2 × 2 factorial design was adopted²⁰. Concomitant administration of AC and T was found to be not superior to sequential administration of the two drugs. On the other hand, a dose-dense two-week regimen was associated with better survival compared with the usual three-week regimen. This type of primary chemotherapy was studied in the GEPARUO trial¹⁴. This trial compared the efficacy of dose-dense chemotherapy with doxorubicin 50 mg/m² plus docetaxel 75 mg/m² given every two weeks over 4

cycles (ADOC) with that of doxorubicin (60 mg/m²) and cyclophosphamide (600 mg/m²) given over 4 cycles followed by docetaxel (100 mg/m²) alone given for 4 cycles (AC-DOC). The ADOC arm was associated with a 7.7% pathological complete response compared with the rate of 16.1% in the AC-DOC arm. The incidence of Grade III/IV adverse effects were comparable between the two arms. Although this trial did not strictly compare the dose density in terms of the agents used and the doses, it would seem that the dose-dense regimen showed no superiority in this setting. Further studies are required to arrive at a final conclusion.

Duration of Primary Chemotherapy

First-generation trials usually used 3-4 cycles of chemotherapy, but recent trials have used 6-8 cycles of chemotherapy. In general, a longer duration of chemotherapy is associated with a better clinical as well as pathological response. In the NSABP B-27 trial, the patient group that received AC followed by taxotere exhibited a clinical complete response rate of 60.5% and pathological complete response rate of 25.4%, compared with the corresponding response rates of 38% and 13.2%, respectively, in the patient group that received AC alone¹⁵. However, there are very few prospective randomized trials aimed at determining the opti-

Table 4. Primary Chemotherapy with Regimens Containing Capecitabine

Trial	Patients	Regimen	RR
GEPARTRIO ²³⁾	≥2 cm 2257	TAC × 2 → No response	
		→ XN × 4 (N = 40)	75
MD Anderson ²⁰⁾	T1N1, T2N0-1, T3N1	TAC × 4 (N = 32)	62
		Pacli weekly × 12 → FEC × 4	
NSABP B27R ³⁰⁾	T1c-3N0, T1-3N1 300	XT × 4 → FEC × 4	
		AC × 4 → T × 4	
ECTO ³¹⁾	ER - or PR - > 2 cm	AC × 4 → XT × 4	
		Dose dense (AC × 4 → T × 4)	
		AP × 4 → CMF × 4 ± Cel	
ECTO ³¹⁾	ER + or PR + > 2 cm	AP × 4 → CMX × 4 ± Cel	
		AC × 4 → XT × 4 ± Cel	
		AP × 4 → CMF × 4 + Ex	
		AP × 4 → CMF × 4 + Ex + Cel	
		AP × 4 → CMX × 4 + Ex + Cel	
		AP × 4 → XT × 4 + Ex + Cel	

A: doxorubicin; T: taxotere; P: paclitaxel; Ex: exemestane; C: cyclophosphamide; X: xeloda; Cel: celecoxib; M: methotrexate; N: vinorelbine

mal number of cycles. Tubiana-Hulin *et al.*²¹⁾ reported that 6 cycles of adriamycin/taxol was associated with a better outcome than 4 cycles of the same regimen. The Aberdeen trial²²⁾ revealed a clinical complete response rate of 16% and a partial response rate of 51% following 4 cycles of CVAP, and administration of an additional 4 cycles of CVAP for the responders was associated with a clinical complete response rate of 34%, additional partial response rate of 30%, and a maintained partial response rate of 30%. The Gepartrio trial²³⁾ was also designed to determine the difference between six cycles and eight cycles of TAC, in terms of the response rate.

Third-Generation Primary Chemotherapy (Custom-Tailored Primary Chemotherapy)

Third-generation primary chemotherapy may allow for customized primary chemotherapy. Primary chemotherapy can be given according to the predictive factors. The Aberdeen trial²²⁾ is a prototype of this generation, because this trial adopted the strategy of changing the second-phase treatment depending upon the tumor response to the first phase of treatment. A typical example of a drug that is used in this generation of primary chemotherapy is trastuzumab, because Her2/*neu* is a good predictor of the response to trastuzumab. Capecitabine is another example of a drug used in this generation, because the mechanism

of capecitabine has been well studied.

1) Trastuzumab

Trastuzumab is a new type of therapeutic agent used in the treatment of breast cancer. Its mechanism of action is through binding to the Her2/*neu* receptor, which leads to blockade of the downstream signal transduction. This new mechanism of action allows trastuzumab to be combined with other chemotherapeutic agents. Slamon²⁴⁾ reported the results of a randomized trial of this drug in patients with advanced and/or metastatic disease, which revealed an additive effect of trastuzumab with doxorubicin or paclitaxel. Combined use of trastuzumab with paclitaxel is recommended to reduce the incidence of cardiac toxicity. Herceptin combined with taxanes may be one of the most promising regimens, because chemotherapy may effectively treat the invasive component and Herceptin may effectively treat the non-invasive component which is usually Her2/*neu*-positive. Burstein *et al.*²⁵⁾ reported a response rate of 64% and a pCR rate of 20% with Herceptin given in combination with paclitaxel in a group of IHC3+ patients.

Hurley *et al.*²⁶⁾ reported on the usefulness of Herceptin/Taxotere/Cisplatin for primary chemotherapy of locally advanced and inflammatory breast cancer, in which a pCR rate of 26% was noted, including ductal carcinoma *in situ*.

2) Capecitabine (Table 4)

Capecitabine is a new anti-metabolite drug

Table 5. Sentinel Node Biopsy after Primary Chemotherapy

Author	Year	N	Identification rate	False negative rate
Nason ³⁴⁾	2000	15	86.7	33
Breslin ³⁵⁾	2000	51	94	12
Cohen ³⁶⁾	2000	38	82	21
Miller ³⁷⁾	2001	35	86	44.4
Stearns ³⁸⁾	2001	34	89	6
Brady ³⁹⁾	2002	14	93	0
Julian ⁴⁰⁾	2002	34	91.2	0
Reitsamer ⁴¹⁾	2003	30	86.7	6.7
Schwartz ⁴²⁾	2003	21	100	9
Piato ⁴³⁾	2003	42	97.6	

which is a derivative of 5-FU. Capecitabine is absorbed via the intestine and is converted to 5'DFUR by carboxyl-esterase and cytidine deaminase in the liver. 5'DFUR is further metabolized to 5-FU by cytidine deaminase and thymidine phosphorylase in the tumor. Capecitabine administration was associated with a high response rate in patients with taxane-pretreated metastatic breast cancer²⁷⁾. Capecitabine combined with vinorelbine yielded good response rates in phase II trials²⁸⁾. Treatment using capecitabine combined with taxotere was associated with a significantly superior tumor response rate, time to progression, and overall survival compared with taxotere alone in a phase III trial²⁹⁾. Based on these data, capecitabine has been used to advantage in primary chemotherapy. One of the trials that reported on primary chemotherapy using capecitabine was the Gepartrio trial²³⁾. Patients with no response to two cycles of TAC chemotherapy were randomized to receive either a further four cycles of TAC or four cycles of capecitabine combined with vinorelbine (XN). The response rate was 75% in the TAC arm versus 62% in the XN arm, although the adverse effects were less severe in the XN arm. In addition, several primary chemotherapy trials are ongoing^{30, 31)}.

Predictive Factors

There is currently neither a perfect predictive factor nor an effective sensitivity test that allows precise prediction of the response to chemotherapy in cases of breast cancer. Primary chemotherapy serves as an *in vivo* sensitivity test for these patients and also provides specimens to analyze biological markers. There are a number of primary chemotherapy studies that have analyzed the

predictive factors as a subprotocol of the trial. DNA microarray analysis has been shown to be a very promising method for determining the predictive factors, because tumor sensitivity to the chemotherapeutic agent is considered to be not defined by any single factor, but by many confounding factors. Therefore, it would be reasonable to analyze a network of predictive factors comprehensively by DNA microarray analysis. Ikeda *et al.*³²⁾ reported that the expression of 27 genes correlated with the pathological response. The signature of the non-responder cases was very similar pre- and post chemotherapy, but it was different in the cases showing a pathological response. Chan *et al.*³³⁾ reported that only 5 genes can predict pathological response with an accuracy rate of 75%.

Other Issues

1) Sentinel Lymph Node Biopsy (Table 5)

Some authors have reported an increased false-negative rate of the sentinel node biopsy (SLNB) after neoadjuvant chemotherapy, whereas others have reported no such increase. One of the reasons for these conflicting results is perhaps the differences in the method employed for sentinel node biopsy. In general, however, the identification rate is relatively low and the false-negative rate of SLNB is rather high after primary chemotherapy compared to the rates obtained in patients who had not undergone primary chemotherapy³⁴⁻⁴³⁾. There are two proposed reasons for the relatively high false-negative rate, a tumor-related reason and a LN-related reason. If the tumor shows honeycomb type shrinking, the situation is similar to that seen with multiple tumors. If the tumor shows

concentric shrinkage, the origin of the lymphatic drainage may be changed. If there are several metastatic lymph nodes, including the SLN before primary chemotherapy, the metastatic foci in the non-SLNs may remain even if the foci in the SLN disappear. The results of sentinel node biopsy should therefore be carefully interpreted in patients receiving primary chemotherapy until these issues are settled.

2) Breast-Conserving Operation after Complete Disappearance of Breast Cancer

Most of the patients with clinically complete response to primary chemotherapy reveal residual pathological disease after resection. The reliability of imaging methods to detect residual cancer cell nests is limited. Core needle biopsy also does not represent the whole lesion; the absence of malignant cells on core needle biopsy does not necessarily indicate the absence of residual cancer cell nests. It is therefore imperative to resect all of the potentially cancerous tissue at present. When planning to resect cancerous tissue after primary chemotherapy, it must be remembered that there are two patterns of tumor shrinkage. It may be better to resect all tissue suspected of being cancerous before primary chemotherapy. However, if there is complete disappearance of the tumor following primary chemotherapy, it is obviously rather difficult to define the areas that must be resected. No definitive method for determining the extent of resection in these cases has been established yet, although several methods have been proposed⁴⁴. One simple way is to record the tumor location on a tracing paper before the start of primary chemotherapy. If the surgeon does not resect the appropriate areas, the pathological diagnosis of the resected specimens is irrelevant. One of the reasons for local cancer recurrence after breast-conserving operation in breast cancer patients who have undergone primary chemotherapy is inappropriate resection of the residual cancerous lesion.

Acknowledgement

This paper is supported in part by a Grant for Cancer Research from the Ministry of Welfare and Labor.

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) Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, Dilhuydy JM, Bonichon F: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 10:47-52, 1999.
- 3) Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, Nash AG, Ford HT: A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 9:1179-1184, 1998.
- 4) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685, 1998.
- 5) Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, Dorval T, Palangie T, Jouve M, Beuzeboc P, Garcia-Giralt E, Salmon RJ de la Rochefordiere A, Campana F, Pouillart P: 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.
- 6) Jakesz R: Comparison of pre- vs. postoperative chemotherapy in breast cancer patients: Four-year results of Austrian Breast & Colorectal Study Group (ABCSG) Trial 7. *Proc Am Soc Clin Oncol* #125, 2001.
- 7) Ikeda T, Jinno H, Matsui A, Masamura S, Kitajima M: The role of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer* 9:8-14, 2002.
- 8) Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, Cristofanilli M, Booser DJ, Pusztai L, Rivera E, Theriault R, Carter C, Singletary SE, Kuerer H, Hunt K, Strom E, Hortobagyi GN: Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC-Final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* #135, 2002.
- 9) Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, Rahal MM, Raja MA, Stuart RK, Tulbah AM, Kandil A, Al-Malik OA, Bazarbashi SM: High complete pathological response in locally advanced breast cancer using paclitaxel and cisplatin. *Breast Cancer Res Treat* 62:237-244, 2000.
- 10) Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B, Mayer F, Bonnetterre J, Petit T, Borel C, Hirsch M, Bey P: 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* #355, 2000.
- 11) Tubiana-Hulin M, Dieras V, Fumoleau P, Combe M, Misset J-L, Vannetzel J-M, Bachelot T, Boccardo Ch, Ganem G: Phase II trial combining Docetaxel (D) Doxorubicine (DOX) as neo adjuvant treatment in patients (Pts) with operable breast carcinoma (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* #495, 2000.
- 12) Lara F, De la Garza J, Ramirez T: High pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemo-

- therapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* #492, 2000.
- 13) Burstein HJ, Harris LN, Kaelin CM, Christian RL, Parker LM, Gelman R, Ellisen LW, Kuter I, Gadd MA, Kennedy PR, Borges V, Bunnell CA, Tribou L, Younger J, Smith BL, Winer EP: Preoperative Herceptin and Paclitaxel (Taxol) for HER2 overexpressing (HER2+) Stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* #100, 2001.
 - 14) von Minckwitz G, Raab G, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, duBois A, Caputo A, Kaufmann M: Dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0) –Primary endpoint analysis of the GEPAR-DUO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* #168, 2003.
 - 15) Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165-4174, 2003.
 - 16) Davidson NE, Kennedy JK, and Armstrong DK: Dose-intensive chemotherapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds *Diseases of the breast*, second ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp633-644, 2000.
 - 17) Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP, Gradishar WJ, Pisansky TM, Fetting J, Paietta E, Lazarus HM: Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 349:17-26, 2003.
 - 18) Stadtmayer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, Brodsky I, Martino S, Lazarus HM, Erban JK, Sickles C, Glick JH: Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 342:1069-1076, 2000.
 - 19) Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, Holmes FA, Giralt S, Khouri I, Andersson B, Gajewski JL, Rondon G, Smith TL, Singletary SE, Ames FC, Sneige N, Strom EA, McNeese MD, Deisseroth AB, Champlin RE: Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 92:1271-1272, 2000.
 - 20) Citron ML, Berry D, Cirrincione C, Carpenter J, Hudis C, Gradishar W, Davidson N, Ingle J, Martino S, Livingston R, Winer E, Muss H, Norton L: Superiority of dose-dense over conventional scheduling and equivalence of sequential vs. combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer (CALGB9741, INTC9741), Proceedings for 25th SABCS#, 2002.
 - 21) Tubiana-Hulin M, Romieu G, Fumoleau P, Namer M, Delva R, Guastalla JP, Lotz JP, Kerbrat P, Pujade-Lauraine E, Eichler F, Dohollou N, MacGrogan G, Quinaux E, Grau B: A randomized, parallel study of 4 or 6 Cycles of Adramycin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of breast cancer. (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* #1879, 2001.
 - 22) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, Ah-See AK, Eremin O, Walker LG, Sarkar TK, Eggleton P, and Ogston KN: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002.
 - 23) von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Gerber B, Loehr A, Costa SD, Eidtmann H, Hilfrich J, Jackisch C, Kaufmann M: Primary chemotherapy adapted on in-vivo chemosensitivity in patients with primary breast cancer. The pilot GEPARTRIO-study. *Proc Am Soc Clin Oncol* #85, 2003.
 - 24) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-792, 2001.
 - 25) Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, Parker LM, Ellisen LW, Kuter I, Gadd MA, Christian RL, Kennedy PR, Borges VF, Bunnell CA, Younger J, Smith BL, Winer EP: Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 21:46-53, 2003.
 - 26) Hurley J, Doliny P, Silva O, Gomez-Fernandez C, Reis I, Velez P, Castillo M, Bateman D, Franco S, Gautam U: Neoadjuvant herceptin/taxotere/cisplatin in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* #196, 2002.
 - 27) Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, Osterwalder B: Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 92:1759-1768, 2001.
 - 28) Welt A, Von Minckwitz G, Borquez D, Oberhoff C, Kaufmann M, Seeber S, Vanhoefer U: Extended phase I study of capecitabine in combination with vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. Proceedings for SABCS #336, 2002.
 - 29) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, Fumoleau P, Jones S, Lui WY, Mauriac L, Twelves C, Van Hazel G, Verma S, Leonard R: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20:2812-2823, 2002.
 - 30) O'Shaughnessy J: The evolving role of capecitabine in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 4:S20-25, 2003.
 - 31) Personal communication
 - 32) Ikeda T, Jinno H, Kitajima M, Shirane M, Tajima G, Suto A: Chemo sensitivity-related genes of breast cancer detected by DNA microarray. *Proc Am Soc Clin Oncol* #34, 2003.
 - 33) Puzstai L, Ayers M, Simmans FW, Damokosh A, Hess K, Valero V, Clark E, Ross J, Hortobagyi GN: Emerging science: Prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* #1, 2003.
 - 34) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK,

- Eary JF, Mankoff DA, Livingston R, Schmidt RA, Jewell KD, Yeung RS, Moe RE: Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 89:2187-2194, 2000.
- 35) Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Flenting JB, Kuerer HM, Newman LA, Delpassand ES, House R, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK: Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 18:3480-3486, 2000.
- 36) Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA: Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 24:1266-1272, 2000.
- 37) Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, Alrahwan A, Sharkey FE, Stauffer J, Otto PM, McKay C, Kahlenberg MS, Phillips WT, Cruz AB Jr: Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 9:243-247, 2002.
- 38) Sterns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN: Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 9:235-242, 2002.
- 39) Brady EW: Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 8:97-100, 2002.
- 40) Julien TB, Dusi D, Wolmark N: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 184:315-317, 2002.
- 41) Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, Prokop E: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 84:63-67, 2003.
- 42) Schwartz GF, Meltzer AJ: Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J* 9:374-379, 2003.
- 43) Piato JR, Barros AC, Pincerato KM, Sampaio AP, Pinotti JA: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 29:118-120, 2003.
- 44) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzeboc P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sittek R, Soucho R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ: International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21:2600-2608, 2003.

原著

2004.9.30受付

乳癌治療におけるアロマターゼ阻害薬の新知見

池田 正*¹ 神野浩光*¹ 高山 伸*¹ 北島政樹*¹

Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer—An Overview of Recent Clinical Studies: Ikeda T (Department of Surgery, Keio University Hospital)

Hormone receptor (estrogen receptor and/or progesterone receptor) positive, estrogen-dependent breast cancer is treated with hormone therapies targeting estrogen. Tamoxifen, an anti-estrogen drug, has been regarded as first-line therapy for postmenopausal women with breast cancer, but third-generation aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane and letrozole) with higher selectivity and potency will be dominant in future treatment strategies. The efficacy of these aromatase inhibitors has been established in second- and third-line therapies as well as in first-line therapy for metastatic and recurrent breast cancer. Further, their efficacy in postoperative adjuvant therapy and preoperative hormone therapy has also been demonstrated. It is important to provide patients with the latest information and select appropriate treatments based on scientific evidence.

Key words: Postmenopausal women with breast cancer, Aromatase inhibitor, Exemestane, Anastrozole, Letrozole

Jpn J Breast Cancer 19(6): 547~556, 2004

はじめに

乳癌は、前立腺癌、子宮体癌と並び代表的なホルモン依存性癌で、乳癌の発生・進展にはエストロゲンが大きく関与している。そのメカニズムは、エストロゲンが乳癌細胞核内のエストロゲン受容体(ER)に結合し、二量体を形成して標的遺伝子の estrogen responsive element に結合、さらに転写共役因子と会合して標的遺伝子の転写活性を促進することによる。したがって、乳癌ホルモン療法の基本は、この過程のどこかをブロックするかエストロゲンの生成を抑制することである(表1)。30年以上にわたりタモキシフェン(TAM)が標準薬となっているが、LH-RHアナログやアロマターゼ阻害薬の登場により治療成績は確実に向上してお

り、ホルモン療法は大きな転換期にある。本稿では、アロマターゼ阻害薬について欧米における臨床試験成績を中心にその有用性や将来展望を概説する。

アロマターゼ阻害薬

エストロゲンは、閉経前症例においては大部分が卵巣から供給されるが、閉経後症例では主に副腎から分泌されたアンドロゲンからアロマターゼによって変換・産生される。1982年、Millerらは閉経後乳癌患者の腫瘍組織内エストロゲン濃度が正常乳腺あるいは同一患者の他部位より著明に上昇していることを報告した¹⁾。それが腫瘍周囲の間質細胞や脂肪組織に存在するアロマターゼを介したものであることが判明し、治療戦略のひとつとしてアロマターゼ阻害薬が加わった。アロマターゼはチトクロームP450と鉄を含むヘムリングか

*1 慶應義塾大学医学部外科

表1 乳癌のホルモン療法

A. 薬物療法	
エストロゲンの産生源に対する治療 エストロゲン分泌抑制薬 (LH-RHアナログ)	酢酸ゴセレリン 酢酸リュープロレリン
エストロゲン産生抑制薬 (アロマターゼ阻害薬)	アナストロゾール エキセメスタン letrozole (本邦未承認)
エストロゲンの標的臓器に対する治療 エストロゲン受容体阻害薬 (SERM)	クエン酸タモキシフェン クエン酸トレミフェン 塩酸ラロキシフェン(乳癌に対しては本邦未承認)
pure antiestrogen	fluestrant (本邦未承認)
その他	酢酸メドロキシプロゲステロン
B. 非薬物療法	
エストロゲンの産生源に対する治療 卵巣摘除 (外科的, 放射線的)	

LH-RH : luteinizing hormone releasing hormone
SERM : selective estrogen receptor modulator

表2 アロマターゼ阻害薬

	非ステロイド系	ステロイド系
第一世代	aminoglutethimide	testonolactone
第二世代	塩酸ファドロゾール	formestane
第三世代	アナストロゾール letrozole	エキセメスタン

*英文表記の薬剤は本邦未発売

ら構成されるP450酵素複合体で、アロマターゼ阻害薬はステロイド系(Type I)と非ステロイド系(Type II)に大別される(表2)。

ステロイド系は、偽基質として認識され基質結合部位に不可逆的に結合しアロマターゼの活性を阻害し、アロマターゼ不活化薬(inactivator)とも呼ばれる。一方、非ステロイド系はP450のヘムリングに可逆的に結合し阻害作用を示す。現在は、選択性が高く作用が強力な第三世代のアロマターゼ阻害薬が用いられており、わが国ではアナストロゾールとエキセメスタンが臨床応用されている。

転移・再発乳癌治療における成績

1) second-line, third-line治療(表3)

転移・再発例に対する治療の目的は、患者のQOL改善と生存期間の延長である。Hortobagyiの転移性乳癌治療アルゴリズムにも示されている通り²⁾、ホルモン感受性で生命に切迫した危険がなければホルモン療法が第一選択となる。アロマ

ターゼ阻害薬開発当初は、TAMが初回ホルモン療法の標準であった。そのため、アロマターゼ阻害薬の閉経後転移・再発乳癌に対する臨床効果は、まずTAM耐性例を対象にmegestrol acetate(本邦未承認、ただし酢酸メドロキシプロゲステロン; MPAと同じ系統の薬剤)との比較試験で確認された。

アナストロゾールでは2試験が行われ、観察期間中央値(6カ月)時点における試験ごとの解析^{3,4)}および統合解析⁵⁾で、奏効率、time to progression(TTP), time to treatment failure(TTF)に有意差はなかった。しかし、観察期間31カ月における解析で、奏効率に差はないものの、生存期間の有意な延長が認められた⁶⁾。一方エキセメスタンは、奏効率に有意差はないが、TTP, TTFおよび生存期間が有意に優れることが認められた⁷⁾。letrozoleでは2試験中1試験で奏効率、TTFに有意差が見られている^{8,9)}。

これらの成績から、日本乳癌学会の「科学的根

表3 閉経後転移・再発乳癌の二次治療における比較試験

治療群	Anastrozole ¹⁾				North American + European ²⁾		Exemestane ²⁾	
	North American ³⁾		European ⁴⁾		ANA	MA	EXE	MA
	ANA 1mg/日	MA 40mg× 4/日	ANA 1mg/日	MA 40mg× 4/日	ANA 1mg/日	MA 40mg× 4/日	EXE 25mg/日	MA 40mg× 4/日
例数	128	128	135	125	263	253	366	403
経過観察期間中央値(月)	5.9	5.8	6.3	6.0	31.2		11.2	
生存期間中央値(月)	—	—	—	—	26.7*	22.5	NR*	28.3
CR+PR (%)	10.2	5.5	10.4	10.4	12.6	12.3	15.0	12.4
CR+PR+SD≥24wks(%)	36.7	35.2	34.1	32.8	42.2	40.3	37.4	34.6
TTP(月)	5.6	5.0	4.3	3.9	—	—	4.7*	3.8
TTF(月)	5.5	4.1	4.0	3.8	—	—	3.8*	3.6

治療群	Letrozole				Anastrozole vs Letrozole ¹⁾	
	Study1 ⁸⁾		Study2 ⁹⁾		ANA	LET
	LET 2.5mg/ 日	MA 40mg× 4/日	LET 2.5mg/ 日	MA 40mg× 4/日	ANA 1mg/日	LET 2.5mg/ 日
例数	174	189	199	201	357	356
経過観察期間中央値(月)	33(45)*					
生存期間中央値(月)	25.3	21.5	28.6	26.2	20.3	22.0
CR+PR (%)	23.6*	16.4	16.1	14.9	12.3	19.1*
CR+PR+SD≥24wks(%)	34.5	31.7	26.6	23.4	23.0	27.0
TTP(月)	5.6	5.5	3.2	3.4	5.7	5.7
TTF(月)	5.1*	3.9	3	3	5.6	5.6

*Difference is statistically significant NR: not yet reached
 ANA: anastrozole EXE: exemestane LET: letrozole MA: megestrol acetate
 TTP: time to progression TTF: time to treatment failure
 * (): 生存期間の観察期間

拠に基づく乳癌診療ガイドライン」(以下、ガイドライン)ではTAM抵抗性の閉経後転移性乳癌における二次治療として「アロマトーゼ阻害薬(アナストロゾール, エキセメスタン, letrozole)」を推奨している。では、このなかからどれを選択したらよいのであろうか。

アナストロゾールとletrozoleでは、TAM耐性例を対象とした直接比較が行われている¹⁰⁾。primary endpointであるTTPに差はなかったが、secondary endpointの奏効率はletrozoleで有意に高値であった(補正オッズ比1.70, p=0.013)。ただ、ホルモン受容体陽性例に限って解析すると、この差は認められていない(letrozole 17.3%vsアナストロゾール16.8%)。一方、エキセメスタンは、非ステロイド系アロマトーゼ阻害薬による二

次治療に抵抗性の転移性乳癌患者241例を対象とした試験において、全体で24.3%、アナストロゾールを含む第三世代阻害薬抵抗例で20.4%のclinical benefit(CB)が得られることが報告されている¹¹⁾。エキセメスタンはアナストロゾールで効果が得られない症例でも奏効する可能性がある。

2) first-line治療(表4)

閉経後転移・再発乳癌に対するアロマトーゼ阻害薬の有効性は、その後TAMとの比較試験においても確認され、第一選択薬としてのアロマトーゼ阻害薬の地位が確立した。

アナストロゾールは、2試験^{12,13)}を統合した解析でTTPに有意差は見られなかったが、ホルモン受容体陽性例に限れば有意な延長が認められている(アナストロゾール10.7カ月, TAM6.4カ月,

表4 閉経後転移・再発乳癌の一次治療におけるタモキシフェンとの比較試験

試験名	anastrozole				exemestane		letrozole			
	TARGET		North American ⁽⁹⁾		TARGET+North American ⁽⁴⁾		EORTC10951 (Phase III) ⁽¹⁶⁾		Phase III ⁽¹⁵⁾	
治療群	ANA	TAM	ANA	TAM	ANA	TAM	EXE	TAM	LET	TAM
	1mg/日	20mg/日	1mg/日	20mg/日	1mg/日	20mg/日	25mg/日	20mg/日	2.5mg/日	20mg/日
例数	340	328	171	182	511	510	190	192	453	454
経過観察期間中央値(月)	19		17.7		18.2		-		32	
CR+PR (%)	32.9	32.6	21.1	17.0	29.0	27.1	44.2	29.2	32*	21
CR+PR+SD \geq 24wks (%)	56.2	55.5	59.1*	45.6	57.1	52.0	-	-	50*	38
CR (%)	5.6	4.9	2.9	2.7	4.7	4.1	7.4	2.6	-	-
PR (%)	27.4	27.7	18.1	14.3	24.3	22.9	36.8	26.6	-	-
SD \geq 24wks (%)	23.2	22.9	38.0	28.6	28.2	24.9	-	-	-	-
TTP (月)	8.2	8.3	11.1*	5.6	8.5	7.0	10.9*	6.7	9.4*	6.0
TTF (月)	6.2	6.0	7.6	5.4	-	-	-	-	9.0*	5.7

*Difference is statistically significant - : not reported

TAM : tamoxifen ANA : anastrozole EXE : exemestane LET : letrozole

TTP : time to progression TTF : time to treatment failure

TARGET : Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

P=0.022)¹⁴⁾。letrozole(本邦未承認)は、奏効率およびTTPが有意に優れる¹⁵⁾。これらの成績から、ガイドラインでは「アロマターゼ阻害薬(アナストロゾール, letrozole)」が推奨されている。しかし、ガイドライン作成後にエキセメスタンの第III相臨床試験成績が発表された¹⁶⁾。TTPの有意な延長(ハザード比0.79, p=0.04)と高い奏効率(44.2%)が認められており、アナストロゾール、letrozoleに優るとも劣らない成績となっている。最終解析結果が待たれるが、次回ガイドラインの改訂時には、エキセメスタンも追加されると思われる。

術後補助療法における成績(表5)

アロマターゼ阻害薬の有用性で最も注目されているのが、閉経後ホルモン感受性早期乳癌の術後補助療法である。アナストロゾール、TAMおよび両者の併用の5年間投与を比較するATAC試験において、観察期間33か月の中間解析でアナストロゾール単独がTAM単独より3年無病生存率を有意に延長し¹⁷⁾、その有効性は観察期間47か月の時点においても保たれていることが報告された¹⁸⁾。

一方、エキセメスタンとletrozoleについては、

TAM投与後の順次投与における有効性が検討されている。先行したletrozoleのMA-17試験は、TAM 5年間投与終了後にletrozoleとプラセボの5年間投与を比較するもので、観察期間2.4年の中間解析でletrozoleがプラセボより有意に良好であることが明らかとなり¹⁹⁾、独立データモニタリング委員会の決定により試験が早期終了となった。

エキセメスタンではTAM 2~3年投与後に切り替え群と継続群に無作為割付けするIES 031試験が行われ、観察期間30.6か月の時点で無病生存期間がエキセメスタンで有意に優れていることが認められた(ハザード比0.68, p<0.001)(図1)²⁰⁾。このIES 031試験の中間報告は、TAMから切り替える場合の代替薬としてのエキセメスタンの可能性を示唆するものといえ、その最終解析結果が待たれる。

これらの結果は、閉経後ホルモン感受性乳癌の術後療法ではアロマターゼ阻害薬が第一選択薬となる可能性を示唆するものである。現時点では、アロマターゼ阻害薬の長期的な副作用の評価が不十分であることなどから、American Society of Clinical Oncology(ASCO)ガイドライン²¹⁾およびSt. Gallenコンセンサス2003²²⁾でアロマターゼ

表5 閉経後乳癌術後補助療法におけるタモキシフェンとの比較試験

	anastrozole			exemestane		letrozole	
試験名	ATAC ¹⁸⁾			IES-031 ²⁰⁾		NCIC MA-17 ¹⁹⁾	
治療群	ANA1mg/日 単独5年	TAM20mg/日 単独5年	ANA+TAM 併用5年	(TAM2~3年)→ EXE25mg/日3~2 年(計5年)	(TAM2~3年)→ TAM20mg/日3~2 年(計5年)	(TAM 約5年)→ LET2.5mg/日5年	(TAM 約5年)→ プラセボ
例数	n=3,125	n=3,116	n=3,125	n=2,362	n=2,380	n=2,575	n=2,582
経過観察期間(中央値)	47カ月			30.6カ月		2.4年	
イベント数 (うち遠隔再発例数)	413 195	472 222	488 246	183 114	266 174	75 47	132 76
無病生存率	86.9%	84.5%		91.5%	86.8%	92.8%(推定)	86.8%(推定)
絶対差	2.4%			4.7%		6.0%	
ハザード比 [95%信頼区間]	ANA vs TAM 0.86[0.76-0.99] p=0.03		TAM vs 併用 1.04[0.92-1.19]	0.68[0.56-0.82] p=0.0005		0.57[0.43-0.75] p=0.00008	

*無病生存率：アナストロゾール；4年 エキセメスタン；3年 レトロゾール；4年(推定)
 TAM：tamoxifen ANA：anastrozole EXE：exemestane LET：letrozole
 ATAC：Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial
 IES：Intergroup Exemestane Study
 NCIC：National Cancer Institute of Canada

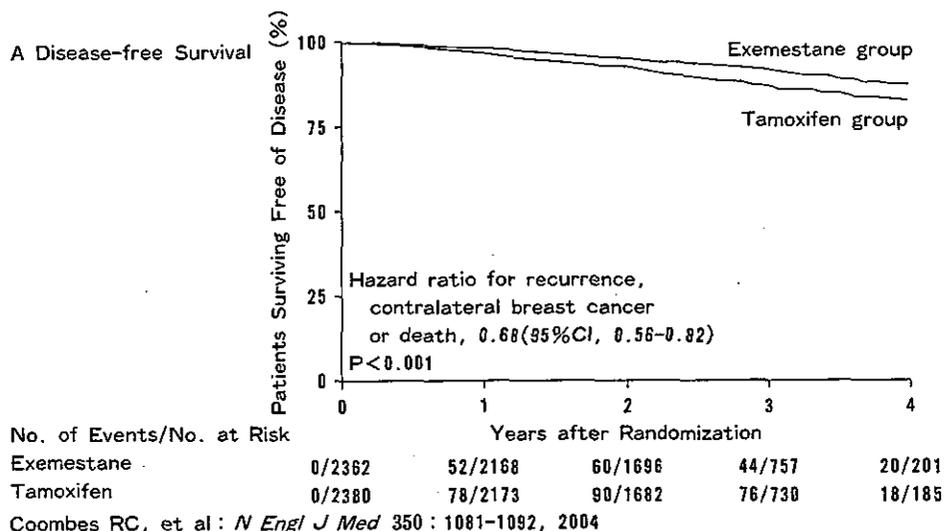


図1 観察期間30.6カ月時点の無病生存期間(TAM→TAM群vsTAM→EXM群)

阻害薬の使用は副作用発現や合併症などの理由でTAMを投与できない症例に限るとの結論が出され、日本のガイドラインもこれを踏襲している。しかし、エキセメスタンの成績などはその後明らかになったもので、順次新たな試験結果も公表されており、次回以降のコンセンサスには何らかの変化があるものと思われる。

術前ホルモン療法の可能性

術前療法は、現在のところ化学療法が標準的治療法として確立している。しかし、乳癌はホルモン依存性の頻度が高く、限られた症例においては、QOLの観点からも術前ホルモン療法の効果が期待される。

最近では、アロマターゼ阻害薬の有効性が明らか

にされつつある。アナストロゾールは、TAMと比較するIMPACT試験²³⁾およびPROACT試験²⁴⁾でホルモン療法のみを行った症例について統合解析すると、奏効率はマンモグラフィでアナストロゾール45%、TAM36%、超音波計測でそれぞれ32%、27%であった²⁵⁾。乳房温存率は、IMPACT試験でそれぞれ45.7%、22.2%と有意差が認められた($p=0.03$)。

エキセメスタン対TAMでは、奏効率は臨床的奏効率でエキセメスタン88.6%、TAM57.3% ($p<0.05$)、マンモグラフィでそれぞれ66.7%、40.5%、超音波計測で69.4%、40.5%とエキセメスタンで高く、乳房温存率でもそれぞれ38.7%、10.8%と有意差が認められている ($p<0.05$)²⁶⁾。一方、letrozole対TAMでは、臨床的奏効率がそれぞれ55%、36% ($p<0.001$)²⁷⁾、ホルモン受容体陽性例に限ると59.7%、41.3% ($p<0.05$)²⁸⁾と報告されている。

これらの結果から、ホルモン感受性乳癌の高齢患者に対しては、術前療法としてアロマターゼ阻害薬が有用であることが示唆される。しかし、現状ではエビデンスを集積している段階であり、今後の研究の成果が待たれる。

アロマターゼ阻害薬の副作用

第三世代アロマターゼ阻害薬は、アロマターゼ活性を強力に阻害することにより血中エストロゲン濃度を約90%以上抑制するため、その薬理作用に基づく副作用として更年期症状(ほてり、発汗、腔乾燥など)がよく見られるが、特に問題となるのは骨代謝および脂質代謝(心血管系疾患)に及ぼす影響である。

これらを調べるため、閉経後ホルモン感受性早期乳癌患者147例を対象にエキセメスタンまたはプラセボを2年間投与する無作為化二重盲検比較試験(027試験)が行われ、その結果が2004年のASCOで発表された^{29,30)}。年間骨量減少率は腰椎では両群で差がなく、大腿骨頸部ではエキセメスタンで有意に低下したもののプラセボとの差は1.24%と小さいこと、エキセメスタンでは骨吸収マーカー、骨形成マーカーいずれもプラセボより増加しbone remodelingの増大が見られることが示され、

エキセメスタンは高回転型の骨代謝により骨量減少を抑制すると考えられる。また脂質代謝については、エキセメスタンでHDL-コレステロールの軽度低下が見られたものの、コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリドいずれも低下していた³¹⁾。EORTC 10951の第II相試験におけるサブ解析でも、トリグリセリドの有意な低下が認められ、TCとHDLの比(TC/HDL)およびアポリポ蛋白A1とアポリポ蛋白Bの比(Apo A1/Apo B)はエキセメスタン、TAMいずれも投与前と比較して変化がないことが報告されている³²⁾。

一方、アナストロゾールでは、ATAC試験のサブ解析で骨密度の減少が認められており³³⁾、実際、ATAC試験ではTAMより骨折の頻度が有意に高いことが明らかとなっている(アナストロゾール7.1%、TAM4.4%)¹⁸⁾。また、Gossらは、ラットにおいてエキセメスタンおよびその主要代謝物である17-hydroexemestaneは卵巣摘除による骨代謝および脂質代謝への負的作用に対して保護的な作用を示すのに対して、letrozoleではその作用がないことを報告している³⁴⁾。エキセメスタンおよび17-hydroexemestaneは弱いアンドロゲン作用を有しており、このことがアナストロゾール、letrozoleと異なり骨代謝および脂質代謝への悪影響が少ないことに関連していると推測される。こうした作用については、今後も長期に経過観察を行っていくことが必要である。

今後の展開

これまでの臨床試験から、今後、閉経後乳癌のホルモン療法ではアロマターゼ阻害薬が主流になってくることが予想されるが、最大の課題は長期的な安全性の確立であろう。乳癌のホルモン療法は長期にわたる。閉経後女性では、骨粗鬆症や動脈硬化が増加することは疫学的に明らかで、これらはQOLや生命予後への影響が大きい。したがって、アロマターゼ阻害薬は骨粗鬆症や動脈硬化への悪影響がないものが望ましい。ステロイド系阻害薬と非ステロイド系阻害薬は、この点において異なる作用を示すと推測され、これまでの成績ではステロイド系阻害薬の方が影響は小さくそうである。さらに、最近ではcognitive function

(認知機能)への影響も問題視されており³⁵⁾, これらの点も含めた検討が必要である。

臨床効果に関する今後の検討課題としては, 術後ホルモン療法においてTAMで治療を開始した

場合のアロマトーゼ阻害薬への適切な切り替え時期あるいは至適投与期間, アロマトーゼ阻害薬で治療を開始した場合の至適投与期間, 転移・再発乳癌に対するアロマトーゼ阻害薬の順次投与, 術

表6 現在進行中の臨床試験

①閉経後乳癌術後補助療法における臨床試験

試験名	治療群	予定症例数
N-SAS BC 03	(TAM1~4年→割付け)ANA 4~1年(計5年) vs (TAM1~4年→割付け)TAM 4~1年(計5年)	2,500例
ARNO	(前治療; TAM2年→割付け)→ANA 3年 vs TAM 3年	1,000例
TEAM (TEAM国際)	EXE 5年 vs TAM 5年	7,000例
N-SAS BC 04(TEAM日本)	ANA 5年 vs EXE 5年 vs TAM 5年	300例
NCIC CTG/CTSU MA.27	EXE 5年+celecoxib 3年 vs EXE 5年+placebo 3年 vs ANA 5年+celecoxib 3年 vs ANA 5年+placebo 3年	6,830例
BIG/FEMTA	LET 5年 vs LET 2年→TAM 3年 vs TAM 5年 vs TAM 2年→LET 3年	5,180例

N-SAS BC: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer

ARNO: Arimidex-Nolvadex

TEAM: Tamoxifen, Exemestane, Adjuvant, Multicenter

NCIC CTG: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group

CTSU: The Cancer Trials Support Unit

BIG/FEMTA: Breast International Group/Femara-Tamoxifen

②閉経後転移・再発乳癌の順次投与に関する比較試験

試験名	前治療	治療群	予定症例数
GONO-MIG8		アロマトーゼ阻害薬なし→EXE EXE→ANA or LET ANA or LET→EXE	77例
GEICAM 2001-03	(Stratification by: TAM, chemotherapy, Stage IIIB or IV)	→EXE→progression→ANA →ANA→progression→EXE	100例

GONO: Gruppo Oncologico Nord Ovest

GEICAM: Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Mama (Spanish Group for Breast Cancer Research)

③乳癌予防に関する臨床試験

試験名	治療群	予定症例数
IBIS-II	ANA vs placebo	10,000例
APRES	EXE 3年 vs placebo 3年	666例
NCIC CTG MAP2	EXE 1年 vs placebo 1年	120例
NCIC CTG MAP3	EXE 5年+celecoxib 3年 vs EXE 5年+placebo 3年 vs placebo 5年+placebo 3年	5,100例

IBIS: International Breast Cancer Intervention Study

APRES: Aromasin Prevention Study