

存期間をエンドポイントとした比較試験が求められることはない。さらに、第II相試験終了時においてきわめて高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第III相試験成績を得る前に、承認申請を行い、承認を得ることができること記載されている。これは、対象疾患に対する治療の現状を踏まえた上で、奏効率、生存期間に関連する代理指標、QOL(quality of life)などで、きわめて高い効果が認められる場合や、きわめて優れた安全性が認められる場合などを指す。信頼できる海外の第II相試験の成績があり、日本人における用法・用量に懸念がない場合は、海外成績を基づく承認申請が可能とされている。

今回のガイドライン改訂にあたり、承認申請時に第III相試験成績の提出を必須とすることにより国内発の新薬開発が事実上不可能となるのではとの懸念も示された。しかし、高い臨床的有用性が期待できる新薬であれば、第III相試験の実施により臨床的有用性を示すことは新薬が治療成績向上を目的とするという観点から国内での第III相試験の実施は妥当であると考えられる。さらに、新薬の薬価が高騰していることから、医療経済的にも第III相試験により生存期間の延長などの臨床的有用性を評価することは妥当と思われる。

最近、多くの新薬は海外において臨床開発が先行し、国内での開発開始は早い薬剤でも海外で第I相試験が終了していることが多い。さらに、国内での臨床開発開始時に海外ですでに第III相試験成績が公表されている薬剤は決して少なくない。このため、海外で臨床開発が先行している新薬を国内で開発する際には、国内で第I相試験を実施し、海外の第II相、あるいは第III相試験への参入により開発が進められる場合が多い。このような状況下で、製薬企業の新薬開発担当者は、海外の臨床試験成績と国内で実施する試験より、時間的、および経済的にもっとも効率的な臨床試験成績の構成を組み立てることが必要である。さらに、臨床的有用性について、当該疾患の標準的治療の状況、当該新薬の海外臨床試験成績の解釈、および当該疾患に対する国内の臨床現場の状況などを開発担当者

へ適切に伝えるように研究者は努力する必要があると思われる。

5. 臨床開発計画を立案するために従うべき指針

旧ガイドラインが1991年2月に通知されてから、いくつかの臨床開発計画を立案するために従うべき指針が発出された。1997年10月よりGCPが施行され、さらに2003年7月と2005年4月に一部改正された(改正GCP)^{2)~4)}。これらの省令や関係するその他のガイドラインに従い、治験実施計画書の立案を行う必要がある。また、臨床薬物動態の検討は、2001年6月通知の「医薬品の臨床薬物動態試験について」¹³⁾、さらに、統計学的事項に関しては、1998年11月通知の「臨床試験のための統計的原則について」¹⁴⁾、に基づき、治験実施計画書の立案を行う必要がある。

希少疾病用医薬品(薬事法第77条の2)に該当する疾患の場合は収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。さらに、2004年2月に通知された「優先審査等の取扱いについて」に基づいて¹⁵⁾、対象疾患の重篤性、および医療上の有用性を総合的に評価された抗悪性腫瘍薬は、より迅速で適切な国内への導入をはかるために、一層慎重な臨床開発計画を行うべきである。

6. 臨床開発に関する規制当局との相談について

国内における抗悪性腫瘍薬の適切な臨床開発を促進するために、臨床試験開始前、および試験の実施中に開発方針に関する規制当局との相談を積極的に利用することが望ましいと記載された。これは、当該新薬を最短期間で承認申請を行い、臨床現場への導入を目指すことを目的としたものである。

7. 第I相試験に関する記載について

第I相試験に関する記載は、旧ガイドラインと比較して大きな変更は行われていない。目的に分子標的薬などの治療効果を予測するマーカーの検討が追加された。対象患者について、年齢制限はとくに設けず、臓器機能や同意取得能力を考慮して決定するように記載されている。試験デザインに関して、薬剤の増量計画はFibonacciの変法以外の新しい適切な増量デザインの採用も可能であること、併用療法では、第一段階より単独薬剤以上の有効率を確保することを前提として組み合わせる薬剤の毒性の重複の程度、

予想されるDLT(dose limiting toxicity), および薬剤相互作用を予測して用量設定を行うことが記載された。海外においてすでに臨床試験成績が示されている薬剤の初回投与量に関して, ICH E5ガイドラインに基づき海外第I相試験成績を参考にして決定することも可能であると記載された。

8. 第II相試験に関する記載について

第II相試験に関する記載は, 開発する薬剤が対象とするがん腫の治療法の現状を判断して適切な試験対象を設定し試験を行うことが明記されている。対象患者について, 従来の標準的治療法ではもはや無効か, またはその疾患に対して確立された適切な治療法がない症例を対象とすることが記載されている。また, 年齢制限は設けられていない。開発する薬剤が対象とするがん腫に対して目標とする期待有効率を設定し, その治療効果を評価するために十分な精度で評価可能なように統計学的に症例数を設定する。この期待有効率より容認できる閾値有効率以上の効果が示されなければ有用な抗悪性腫瘍薬としては認められないと明記され, 他の薬剤との併用試験や第III相試験への移行は難しいと判断する。これに伴い, 旧ガイドラインでの第II相試験における前期, 後期の記載は削除され, がん腫ごとに適切な症例数により第II相試験を実施するよう変更された。これらの改訂により, 期待する効果・活性のない治験薬は治験を早期に中止でき, さらに期待する有効率以上の効果を示した治験薬は早期に治験を中止し, 次の開発段階へ効率よく移行可能となることが期待される。従来, 旧ガイドラインの記載より, 前期第II相試験での奏効率20%を目安として後期第II相試験へ移行することが慣例的に行われていたが, 改訂ガイドラインにより, 新薬を開発する企業は独自に開発方針を設定しなければならない。また, 効果判定規準, および有害事象評価規準は, 現時点での国際的な評価規準であるRECIST, およびNCI-CTCAEを用いることを推奨した。RECIST規準を用いて有効性を評価することができないがん腫は科学的に適切な評価規準を用いる。臨床的に意義のある治療効果は薬剤により評価指標も異なる場合があり, 科学的に

適切な評価指標であれば腫瘍縮小効果以外の指標を用いてもよいとされる。なお, 既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は, 申請時に当該既承認薬などとの比較試験により新薬の臨床的有用性の高いことを示した臨床試験成績の提出が必要なこと, および単独療法で評価することが困難な治験薬の場合は, 治験薬を含む併用療法による上乗せ効果で評価が可能であることが記載されている。

9. 第III相試験に関する記載について

すでに示したように, 第III相試験における主な変更点は, 国内での罹患率の高い疾患に対する新規の抗悪性腫瘍薬は, 単独または併用療法と適切な対照群(標準治療群)との比較試験を国内または海外で実施し, その成績を承認申請時に提出する必要性が明記されている点である。第III相試験では, 生存率, 生存期間などをプライマリーエンドポイントとし, 他の適切なエンドポイントとして安全性, 妥当性が評価された指標による症状緩和効果やQOLなどに関する評価を行い, これらにおいてなんらかの臨床的有用性が示される必要がある。ただし, 第III相試験のプライマリーエンドポイントとして, 当該治験薬や対照薬の特性, および対象とするがん腫, または対象患者群において試験計画時点で求められている臨床的有効性と臨床的有効性に対する代替エンドポイントの有無を勘案し, 適切と考えられるエンドポイントを選択することが重要である。がん腫によっては, 全生存期間に代えて, 無増悪生存率, 1年生存率などをプライマリーエンドポイントに設定することは可能である。

おわりに

今回の改訂においては, 国際的な評価基準であるRECIST(response evaluation criteria in solid tumors(腫瘍縮小効果の評価))やNCI-CTC(national cancer institute-common terminology criteria for adverse events(有害事象の評価))の導入, 薬剤開発の国際化に伴う海外臨床試験成績の利用, 分子標的薬剤についての記載など, 現時点で妥当と思われる方法と一般的な指針が示された。

本ガイドラインはあくまでも一般的な指針であり、企業主導の薬剤開発である臨床試験(治験)における臨床的有用性の評価に関して科学的に妥当な開発を行う責任が開発企業にあることが明記されている。従来は企業から依頼を受けて治験を実施するだけであった医師が、薬事法の改正により抗悪性腫瘍薬の承認取得目的の医師主導型治験を実施することが可能になった。したがって、医師主導型治験についても、合理的で質の高いものとするために、研究者たる医師が本ガイドラインの内容に精通し医薬品開発に積極的な関与をすることを期待したい。

本ガイドラインが適用されてわずか1年半足らずであるが、医学・医薬品の急速な進歩、国際化の波、新しい臨床試験デザイン(adaptive design, seamless design)など、新薬の開発を取り巻く検討課題は多い。これら検討課題を含め、科学的に妥当な開発を迅速に行うため、医師・企業・行政の連携を高めていく必要性がある。それらの効果的な共同作業の結果、有効な薬剤がより早くがん患者のもとへ届けられることを今後も期待したい。

文 献

- 1) 厚生労働省。薬事法および採血および供血あわせ人業取締法の一部を改正する法律。平成14年法律第96号。
- 2) 厚生労働省。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令。厚生労働省令第106号(平成15年6月12日)。
- 3) 厚生労働省。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について。医薬発第0612001号(平成15年6月12日)。
- 4) 厚生労働省。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について。薬食発第1221001号(平成16年12月21日)。
- 5) 厚生省。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について。薬新薬第9号(平成3年2月9日)。
- 6) 厚生省。臨床試験の一般指針。医薬審第380号(平成10年4月21日)。
- 7) 厚生省。外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について。医薬審672号(平成10年8月11日)。
- 8) 厚生省。外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて。医薬発第739号(平成10年8月11日)。
- 9) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Reserch and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000 ; 92 : 205.
- 10) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE v3.0), 2003(日本語訳JCOG/JCSP版, 2004). Int J Clin Oncol 2004 ; 9 Suppl 3 : 1.
- 11) 厚生労働省。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について。薬食審査発第1101001号(平成17年11月1日)。
- 12) 厚生労働省。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集について。医薬審発, 事務連絡(平成18年3月1日)。
- 13) 厚生労働省。医薬品の臨床薬物動態試験について。医薬審発第796号(平成13年6月1日)。
- 14) 厚生省。臨床試験のための統計的原則について。医薬審発第1047号(平成10年11月30日)。
- 15) 厚生労働省。優先審査等の取扱いについて。薬食審査発0227016号(平成16年2月27日)。

* * *



Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival

Masakazu Toi · Seigo Nakamura · Katsumasa Kuroi · Hiroji Iwata · Shinji Ohno · Norikazu Masuda · Mikihiro Kusama · Kosuke Yamazaki · Kazuhumi Hisamatsu · Yasuyuki Sato · Masahiro Kashiwaba · Hiroshi Kaise · Masafumi Kurosumi · Hitoshi Tsuda · Futoshi Akiyama · Yasuo Ohashi · Yuichi Takatsuka · for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)

Received: 23 August 2007 / Accepted: 23 August 2007
© Springer Science+Business Media, LLC 2007

Abstract *Purpose* This multicenter phase II study examined the impact of pathological effect on survival after preoperative chemotherapy in Japanese women with early stage breast cancer. *Patients and methods* Prior to surgery, patients received four cycles of FEC (fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m² q3w) followed by four cycles of docetaxel (75 mg/m² q3w). Primary endpoint was 3 year disease free survival (DFS) stratified by the absence or presence of Quasi-pCR (QpCR; absence of invasive tumor or only

focal residual tumor cells). Secondary endpoints were predictors for QpCR, clinical response, breast conservation rate, and safety. *Results* Between June 2002 and June 2004, 202 women were enrolled. Among 191 assessable patients, 25% achieved QpCR. With 40 months median follow-up, 3 year DFS was estimated at 91% for all patients. 3 year DFS for patients with QpCR was 98% vs. 89% without QpCR (hazard ratio 0.38 [95% Confidence Interval 0.09–0.84], $P = 0.0134$). HER2 status and response to FEC were independent predictors of QpCR. The overall clinical

M. Toi (✉)
Department of Surgery (Breast Surgery), Graduate School of Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
e-mail: maktoi77@wa2.so-net.ne.jp

S. Nakamura
Breast Surgical Oncology, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan

K. Kuroi
Division of Clinical Trials and Research and Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

H. Iwata
Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi, Japan

S. Ohno
Division of Breast Oncology, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan

N. Masuda
Department of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan

M. Kusama
Shinjyuku Breast Center Kusama Clinic, Tokyo, Japan

K. Yamazaki
Sapporo Kotoni Breast Clinic, Hokkaido, Japan

K. Hisamatsu
Department of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, Hiroshima, Japan

Y. Sato
Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagoya Medical Center, Nagoya National Hospital, Aichi, Japan

M. Kashiwaba
Department of Surgery, Iwate Medical University, Iwate, Japan

H. Kaise
Department of Breast Oncology, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan

M. Kurosumi
Department of Pathology, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan

H. Tsuda
Department of Basic Pathology, National Defense Medical College, Saitama, Japan

response was 75%; 85% of patients achieved breast conservation. Grade 3/4 neutropenia was the most common adverse event, observed in 44% and 35% of patients during FEC and docetaxel, respectively. Treatment related side effects were manageable; there were no treatment related fatalities. **Conclusion** FEC followed by docetaxel is an active and manageable preoperative regimen for women with early stage breast cancer. QpCR following preoperative chemotherapy predicts favorable DFS. HER2 overexpression and clinical response to FEC predict QpCR.

Keywords Clinical trial · Docetaxel · Early stage breast cancer · FEC · Preoperative chemotherapy · Phase II

Introduction

Preoperative systemic chemotherapy has been widely used for patients with operable breast cancer to increase the chance for breast conservation [1–3]. Furthermore, response to preoperative treatment can provide information on long-term survival outcomes. Pathological complete response (pCR) in the breast and axillary lymph nodes predicts a favorable prognosis, whereas non-pCR of the breast or node-positive status does not, which can facilitate tailoring of subsequent treatment [1, 3]. In addition, correlative studies of tumor samples before and after treatment may provide information on markers that could predict response or resistance to treatment [4].

Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) study B-18 demonstrated the impact of preoperative chemotherapy in patients with operable early stage breast cancer [5]. The protocol-specified anthracycline-containing regimen of four cycles of doxorubicin and cyclophosphamide (AC), resulted in an increased chance of breast-conserving surgery (BCS) compared to no preoperative chemotherapy. The study

established pCR as a prognostic marker for long-term disease-free survival and demonstrated that there was no difference in survival whether chemotherapy was administered before or after surgery. Subsequently, studies such as the Aberdeen trial have demonstrated the benefit of the sequential addition of taxanes to preoperative anthracycline regimens [6, 7]. NSABP Protocol B-27 demonstrated that compared to preoperative AC alone, the addition of sequential docetaxel doubled the pCR rate, increased the clinical complete response (cCR) rate, and increased the proportion of patients with negative axillary nodes [3, 7]. Although NSABP B-27 did not show that the addition of docetaxel to AC significantly improved disease free survival (DFS) and overall survival (OS) compared to AC alone, other studies, mainly of patients with node-positive disease, have shown favorable DFS and OS by including a taxane with an anthracycline, either in sequence or combination [8–12]. Multiple neoadjuvant studies demonstrated that patients with pathological complete response to chemotherapy had a good prognosis [1, 2].

Here we conducted a multicenter prospective neoadjuvant trial with four cycles of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) followed by four cycles of docetaxel in Japanese patients with operable breast cancer to investigate the relationship between pathological effect and survival. The pathological effect was determined using the definitions of Quasi-pCR (QpCR: complete disappearance of invasive carcinoma in the breast or only focal tumor cells remaining in the stroma in the removed breast) [13]. The primary endpoint was to examine 3 year DFS stratified by pathological response (QpCR versus non-QpCR). We also performed a logistic regression analysis to examine which features were associated with QpCR with this regimen. Clinical response, the rate of BCS, and safety were also evaluated.

Methods

Study design and ethics

This multicenter, open-label, single-arm, phase II clinical study was conducted at 13 institutions throughout Japan. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. The protocol was reviewed and approved by the institutional review board of each participating institution and written informed consent was obtained from all patients prior to the study.

Patients

Women aged 20–59 years of age with histologically proven early stage breast cancer (T1c-3 N0 M0/T1-3 N1 M0)

F. Akiyama

Department of Breast Pathology, The Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

Y. Ohashi

Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Science, School of Health Science and Nursing, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Y. Takatsuka

Department of Breast Surgery, Kansai Rosai Hospital, Hyogo, Japan

for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)
c/o Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center,
Komagome Hospital, 3-18-22, Honkomagome, Bunkyo, Tokyo
113-8677, Japan

were enrolled. No prior chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, or immunotherapy was allowed. Other inclusion criteria were the following: Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–1; white blood cell count between 4000/mm³ and 12000/mm³; neutrophil count \geq 2000/mm³; platelet count \geq 100000/mm³; hemoglobin \geq 9.5 g/dl; serum bilirubin <1.25 times upper normal limit (UNL), creatinine <1.5 times UNL, or AST and ALT <1.5 times UNL. Patients with congestive heart failure or left ventricular ejection fraction \leq 60% were excluded. Patients were also excluded if they had confirmed infection; serious concomitant illness such as severe cardiovascular disease, uncontrolled diabetes, malignant hypertension and hemorrhagic disease; active concomitant malignancy; brain metastasis; interstitial pneumonia or lung fibrosis confirmed by chest X-ray or computed tomography; pleural or peritoneal effusion that required treatment; pericardial effusion; motor paralysis, peripheral neuropathy or edema history of severe drug allergy; or had previously received long-term corticosteroid therapy. Pregnant or lactating women were also excluded.

Treatment procedures

Four cycles of FEC (fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m²) administered intravenously (i.v.) on day 1 every 21 days were followed by four cycles of docetaxel i.v. (75 mg/m²) every 21 days, prior to surgery. The doses of docetaxel and epirubicin selected at the time of this study were higher than the approved doses in Japan (60 mg/m² each). Pre-medication consisted of a 5-HT₃ antagonist and dexamethasone i.v. on day 1 with oral dexamethasone on days 2 and 3 with each cycle of FEC and dexamethasone i.v. with or without 5-HT₃ antagonist on day 1 with each cycle of docetaxel. Administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh G-CSF) and antibiotics was left to the judgment of each investigator. If patients prematurely discontinued FEC treatment, they were expected to proceed to four cycles of docetaxel.

Treatment could be postponed for a maximum of 2 weeks for severe toxicity. If toxicity did not improve during this period, chemotherapy was discontinued and surgery was recommended. Dose reductions of epirubicin from 100 mg/m² to 75 mg/m² and for docetaxel from 75 mg/m² to 60 mg/m² were permitted in case of febrile neutropenia and grade 3 or 4 non-hematological toxicities except for nausea, vomiting, and fatigue. Following chemotherapy and clinical assessment of response, patients underwent surgery. If the tumor was too large or invasive for breast-conserving surgery, modified radical mastectomy was recommended. Sentinel lymph node biopsy

(SNB) was performed to confirm disease stage. Most patients with negative biopsies did not undergo surgical clearance of axillary nodes. Autologous or heterologous reconstructive surgery was performed as needed. All patients who underwent breast-conserving surgery were given standard radiotherapy to the remaining ipsilateral breast tissue after surgical recovery. For patients with node-negative status in the sentinel nodes not requiring axillary dissection, radiotherapy to the axilla was allowed but not required. No recommendations were made for post-study hormone therapy in the protocol.

Assessment

Hormone receptor and HER2 overexpression

Estrogen receptor (ER) status and progesterone receptor (PgR) status were determined by immunohistochemistry at each institute. In general, tumors with >10% positively stained tumor cells were classified positive for ER and PgR. HER2 status was also determined at each institute by immunohistochemistry or by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis. HER2 positive tumors were defined as 3+ on immunohistochemistry staining or as positive by FISH.

Central pathological assessment

Haematoxylin and eosin (H&E) and keratin stained slides were prepared as 5 mm tissue sections from the primary tumor. Pathological breast tumor response was assessed by a central review committee consisting of three pathologists using modified criteria of the Japanese Breast Cancer Society [14]. A blinded central review committee evaluated the pathologic response independently to the local pathologists. In this study, the response of stromal invasion and intraductal component was assessed separately. Cytokeratin immunostaining was performed to confirm residual cancer cells in required cases.

Toxicity and clinical assessment

Toxicity was evaluated according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2). Tumor response was assessed using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines in patients who had measurable lesions. Tumor and toxicity assessments were performed within 4 weeks prior to FEC treatment, after completion of FEC treatment, and before surgery.

Statistical methods

The primary endpoint was to examine 3 year DFS stratified by pathological response (QpCR versus non-QpCR). Secondary endpoints included predictors for QpCR, clinical response, the rate of BCS, and safety.

For the primary efficacy analysis, we assumed that approximately 25% of patients would achieve QpCR and that the 3 year DFS rate in patients with non-QpCR would be 70%. To demonstrate a 20–25% reduction in the hazard of DFS between patients achieving QpCR compared with those without QpCR, we planned to enroll 200 patients. Using the log rank test this would provide $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.2$.

Kaplan–Meier analysis was used to estimate the values of DFS. DFS was compared using a log-rank test stratified for QpCR and non-QpCR. Events for the calculation of DFS include all local, regional, or distant recurrence, all clinically inoperable and residual disease at surgery, all second cancers, contralateral breast cancers, and all deaths.

In the logistic regression analyses, adjustments were made for the stratification variables of menopausal status, tumor size, estrogen receptor status, progesterone receptor status, HER2 status, clinical response to FEC treatment and clinical response to docetaxel following FEC treatment. Analyses were performed with JMP (version 6, SAS Institute Inc.). Analyses of endpoint data reported here are based on information received as of July 2007.

Results

Patient characteristics

Between June 2002 and June 2004, 202 patients were prospectively enrolled. As two patients were ineligible and two patients withdrew consent, 198 patients were assessed for safety. One patient was removed from the study after planned chemotherapy but before surgery because of a protocol violation (non-protocol chemotherapy), four patients elected to not have surgery and withdrew from the study, and two were lost to follow-up, leaving 191 evaluable for clinical, pathologic assessment and DFS.

The median age of the assessable 198 patients was 46 years, and 72% of patients were pre-menopausal. The majority of the patients had T2 tumors (74%), with 20% of the patients having T3 tumors and 6% with T1 tumors (Table 1). Distribution with regard to hormone receptor or HER2 overexpression was representative of that seen in common practice in Japan [15].

Table 1 Patients characteristics ($n = 198$)

	No. of patients	%
<i>Age (years)</i>		
Median	46	
Range	25–60	
<i>Menopausal status</i>		
Pre	142	72
Post	56	28
<i>Tumor stage</i>		
T1	12	6
T2	146	74
T3	40	20
<i>Nodal stage</i>		
N0	80	40
N1	117	59
N2	1	1
<i>Hormone receptor status</i>		
<i>ER</i>		
Positive	133	67
Negative	62	31
Unknown	3	2
<i>PgR</i>		
Positive	100	51
Negative	95	48
Unknown	3	2
<i>HER2 (IHC)</i>		
0	60	30
1+	54	27
2+	42	21
3+	38	19
Unknown	4	2

ER estrogen receptor, *PgR* progesterone receptor, *IHC* immunohistochemistry

Percentages may not add up to 100% because of rounding

Compliance to chemotherapy and toxicity

Dose reduction due to toxicities was made in 18% of the patients during FEC treatment; febrile neutropenia (19), grade 3–4 neutropenia without fever (10), suspicion of febrile neutropenia (4), vomiting, and deterioration in liver function (1 each) and 14% of patients during docetaxel therapy, febrile neutropenia (5), grade 3–4 neutropenia without fever (5), neuropathy (2), deterioration in liver function (2), myalgia (2) allergy (1) previous reduction of FEC (8), and unknown (2).

Six patients (3%) discontinued FEC treatment due to toxicities (3: two patients with febrile neutropenia and one with vomiting), progression of disease (2), and mental disorder (1). Ten (please refer toxicity section) patients (5%) discontinued docetaxel treatment due to toxicity (3:

one patient each with rash, febrile neutropenia, and phototoxicity), progression of disease (3), and patients' requests for early surgery (2) changing hospital (1), patient's request (1).

Percentage of treatment cycles requiring dose reduction for FEC, docetaxel and all were 11.1, 11.6 and 11.3%. Percentage of treatment cycles (FEC, docetaxel and all) including rh G-CSF were 10.5, 8.2 and 9.4%, respectively.

The safety profile is summarized in Table 2. Four patients didn't receive docetaxel treatment at patients' request. For toxicity 198 and 194 patients were evaluable for FEC treatment and docetaxel treatment, respectively. The most common adverse event was grade 3 or 4 neutropenia, which was observed in 44% of patients during FEC treatment and 35% of patients during docetaxel treatment. Fever, including febrile neutropenia, was seen in 20% and 7% during treatment with FEC and docetaxel, respectively. The only grade 3–4 non-hematologic toxicities reported were; nausea (12 patients), vomiting (11) and fatigue (3). No fatal events were observed.

Response to treatment

The overall clinical response was 74% (95% CI, 67–80%) with 22% CR and 52% PR. Thirty-eight (51%) of 75 FEC non-responders had a response to docetaxel treatment. One hundred and six of 118 FEC responders maintained their response or had a continued decrease in tumor size with

docetaxel (Table 3). QpCR were seen in 25% of patients (including 16% complete disappearance of invasive carcinoma in the breast). One patient was removed from assessable for BCS because of a protocol violation. BCS was achieved in 85% of all the assessable patients. Ninety-two percent of patients who had original tumor size 3 cm or less underwent BCS; those with larger tumors had an 80% rate of BCS. As of July 11, 2007, with a median follow up of 40 months, the estimated 3-year DFS was 91% for all patients. Patients who achieved QpCR had significantly improved DFS compared to those without QpCR (QpCR (98%) and non-QpCR (89%), log rank test, $P = 0.0333$, Fig. 1). HR 0.38 [95% CI 0.09–0.84], $P = 0.0134$.

Predictive factors of pathological response

A multiple logistic regression analysis was performed to examine which factors among menopausal status, tumor size, estrogen receptor status, progesterone receptor status, HER2 status and clinical response to FEC were associated with QpCR (Table 4). HER2 status and response to the initial FEC treatment and response to docetaxel were independent predictive factors for QpCR. The QpCR rates stratified by HER2 and ER are shown in Fig. 2. QpCR rate was 67, 33, 35 and 13% in HER2 positive/ER negative, HER2 positive/ER positive, HER2 negative/ER negative, HER2 negative/ER positive, respectively.

Table 2 Treatment related toxicities

	FEC (n = 198)		Docetaxel (n = 194)	
	All grades n (%)	Grade 3, 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3, 4 n (%)
<i>Non-hematologic toxicities</i>				
Fatigue	83 (42%)	2 (1%)	83 (42%)	1 (1%)
Diarrhea	17 (9%)	1 (1%)	31 (16%)	0
Nausea	162 (82%)	11 (6%)	81 (42%)	1 (1%)
Vomiting	98 (50%)	10 (5%)	38 (20%)	1 (1%)
Neurotoxicity	6 (3%)	0	85 (44%)	2 (1%)
Constipation	67 (34%)	0	50 (26%)	1 (1%)
Arthralgia/myalgia	12 (6%)	0	60 (30%)	1 (1%)
<i>Hematologic toxicities</i>				
Hemoglobin	119 (60%)	1 (1%)	101 (52%)	0
Platelets	26 (13%)	1 (1%)	3 (2%)	1 (1%)
AST/ALT	81 (41%)	3 (2%)	70 (36%)	1 (1%)
Leukocytes	131 (66%)	68 (35%)	92 (47%)	57 (30%)
Neutrophils	137 (69%)	85 (44%)	85 (44%)	67 (35%)
Febrile neutropenia	–	40 (20%)	–	14 (7%)

FEC fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide

Table 3 Clinical response after FEC and after docetaxel following FEC treatment ($n = 194$)

Clinical response, N (%)	Overall	
	Responder	Non-responder
<i>FEC</i>		
Responder	106 (90%)	13 (10%)
Non-responder	38 (51%)	37 (49%)

cCR + cPR responder, *cSD + cPD* non-responder, *FEC* fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide, *CI* confidence interval

Discussion

We have presented results from the largest study to date that enrolled Japanese women undergoing preoperative chemotherapy for early stage breast cancer. Our findings demonstrated that four cycles of preoperative FEC followed by four cycles of docetaxel conferred a high rate of BCS, even among patients with primary tumors larger than 3 cm. We found a significant improvement in DFS when QpCR could be achieved, compared to the absence of QpCR. HER2 overexpression, response to FEC and response to docetaxel were significant predictors of QpCR with this regimen.

Regarding toxicity, there were no fatal events and no significant differences in the types and severity of toxicity as compared to other recent studies using similar regimens outside of Japan [6, 8, 9, 16–18]. Compared with overseas studies that also did not allow rh G-CSF the incidence of fever was the same in this study [8, 19]. In another studies which showed lower incidence of febrile neutropenia (13.5%) all patients were treated with rh G-CSF [16].

One of the merits of neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer is to decrease the size of the primary tumor in order to allow for BCS. The study protocol did not provide guidelines for breast conservation; therefore, the

BCS rate that we observed reflected the biases that may occur in real-life clinical practice in Japan. Nevertheless, the BCS rate of 80% that we observed was favorable compared with other neoadjuvant studies performed overseas [3, 16].

The PACS 01 trial which compared six cycles of adjuvant FEC with a sequential regimen of three cycles of FEC followed by three cycles of docetaxel 100 mg/m² (FEC-D) demonstrated an 18% risk reduction in DFS and 27% risk reduction in OS with FEC-D (adjusted $P = 0.017$). This study supports the conclusions that sequential adjuvant chemotherapy with FEC followed by docetaxel significantly improves DFS and OS in node-positive breast cancer patients [9]. In the current study the dose of docetaxel 75 mg/m² was selected based on the recommended doses for docetaxel in Japan, and we showed that the actual 3-year DFS rate of 91% was better than expected based on the results of overseas studies [7, 9, 20]. This confirms that the approved doses of 75 mg/m² is an appropriate dose in Japanese women.

Furthermore a new definition of QpCR was defined for pathological effect in this study. When stratified between QpCR and non-QpCR, patients with QpCR had significantly favorable DFS. Indeed by adding docetaxel to FEC patients with QpCR resulted in improved survival similar to previous studies.

Even without anti-HER2 targeting therapy, a QpCR rate >60% was achievable in ER negative and HER2 positive tumors. A multivariate analysis has indicated the significant value of HER2 overexpression, which seems to suggest the importance of HER2 in the prediction of QpCR with this regimen. In this study both an anthracycline and docetaxel were used, so it is not clear which treatment was more strongly associated with HER2 as a predictive value of QpCR. Data in the metastatic and adjuvants setting suggest that docetaxel regimens may be more active than non docetaxel regimens in HER2 positive tumors [8, 21]. The value of HER2 status as a predictor of response to anthracycline-based chemotherapy is still a matter debate. On the other hand, there are several implicative data showing the predictive value of topoisomerase (Topo)-II for anthracyclines because Topo-II is a molecular target of anthracyclines [22–25]. There is evidence that HER2 amplification and Topo-II amplification usually occur in parallel and it is rare to have Topo-II amplification without HER2 amplification [23, 26]. In this study QpCR rate might clarify the difference between HER2 positive tumors and HER2 negative tumors. No patient has received trastuzumab in the adjuvant setting. Future translational studies will be necessary to explore the significance of Topo-II amplifications as well as HER2 gene amplifications in the prediction of the pathological response of this regimen. This result will be included the information in the future if

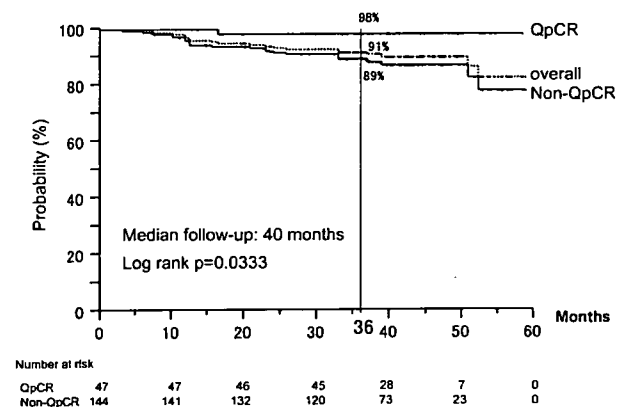
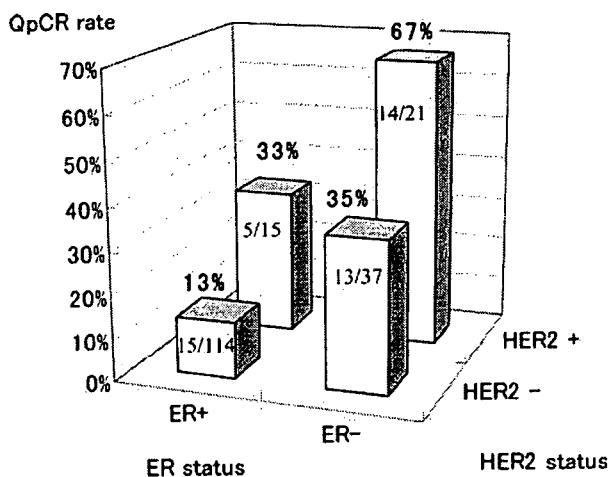


Fig. 1 Relationship of QpCR and non-QpCR to disease free survival

Table 4 Predictive variables for QpCR

Variables	Before treatment OR 95% CI (P)	After FEC treatment OR 95% CI (P)	After docetaxel following FEC treatment OR 95% CI (P)
<i>Menopausal status</i>	1.43	1.38	1.37
Pre (versus post)	0.94–2.15 (NS)	0.89–2.14 (NS)	0.87–2.12 (NS)
<i>Tumor size</i>	0.89	0.93	0.87
>3 cm (vs ≤3 cm)	0.61–1.3 (NS)	0.63–1.37 (NS)	0.59–1.28 (NS)
<i>ER</i>	1.4	1.44	1.35
Negative (versus Positive)	0.87–2.27 (NS)	0.88–2.36 (NS)	0.81–2.23 (NS)
<i>PgR</i>	1.61	1.49	1.65
Negative (versus Positive)	0.97–2.67 (NS)	0.89–2.51 (NS)	0.98–2.79 (NS)
<i>HER2</i>	2.02	2.24	2.11
3+ (vs <3+)	1.31–3.11 (0.0014)	1.42–3.53 (0.0005)	1.36–3.3 (0.0009)
<i>Clinical response to FEC treatment</i>	–	1.78	–
Response (versus non-response)	–	1.15–2.76 (0.0096)	–
<i>Clinical response to docetaxel following FEC treatment</i>	–	–	1.99
Response (versus non-response)	–	–	1.14–3.47 (0.0154)

QpCR quasi pathological complete response, FEC fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide, OR odds ratio, ER estrogen receptor, PgR progesterone receptor, CI confidence interval, NS not significant

**Fig. 2** Relationship between QpCR and HER2/ER status ($n=187$)

we use anthracycline and trastuzumab for all HER2 positive patients.

In the present study, though a multivariate analysis hasn't indicated the significant value of the status of hormone receptor, QpCR rate was higher in ER negative tumors than ER positive tumors, and QpCR rate in ER negative and HER2 positive tumors was remarkably high compared with ER positive and HER2 negative tumors. This model suggests that ER status is a dependent predictor, for QpCR possibly because it is related to HER2 expression. The sample size was perhaps too small to effectively determine the true impact of ER negative status

as a predictor of QpCR. As most patients who are HER2 positive are also ER negative, it is likely that ER status will have some predictive value. However, larger studies are needed to determine this. These results are important for considering individual preoperative systemic therapy. This trend was similar to previous studies using AC followed by paclitaxel regimens, though the therapeutic situations are different [10, 12, 27, 28]. According to recent meta-analyses of post-operative adjuvant therapy, chemotherapy including cyclophosphamide/methotrexate/5FU (CMF)-type regimens, anthracycline-containing regimens and anthracycline followed by paclitaxel are more effective for hormone receptor negative tumors than for hormone receptor positive tumors [10–12, 27–32]. However, while hormone receptor negative tumors may be more responsive to preoperative regimens, a survival benefit can be observed regardless of receptor status [2]. In this study a multivariate analysis hasn't indicated the significant value of the status of hormone receptor. This may be affected by addition of docetaxel. Dose response with anthracycline is also different between hormone receptor positive tumors and hormone receptor negative tumors. For ER negative tumors, higher anthracycline doses may be required for improved prognosis, however, for ER positive tumors it might not be necessary [29].

In this study, most tumors responded to docetaxel even if they did not respond to FEC. However, some tumors showed a response to the initial therapy but a lesser response to the second therapy. This underscores the need to include non-cross resistant treatments in the

management of early stage breast cancer [33]. Various non-cross resistance molecules may be involved in this clinical phenomenon. Recent investigations indicate that initial chemotherapy may change the phenotype of the tumor by inducing pro-survival molecules in tumor cells or stroma [2, 3, 5, 7, 16]. In particular, key mediators such as nuclear factor-kappa B, cyclooxygenase-2 and thymidine phosphorylase are known to be induced by chemotherapy frequently, which may change those tumors relatively anti-apoptotic to the second chemotherapy [34–36]. From the clinical point of view, it would be useful to modify the treatment schedule based on initial response to treatment. Since the types of pro-tumor molecules and the magnitude of induction are different between agents, it might be reasonable to consider a different sequence (taxane followed by anthracycline), if information on the tumor phenotype could be obtained before starting treatment. Various treatment scenarios for non-responders to FEC could be considered. According to recent study results, surgery might be an option for non-responders to initial anthracyclines [37]. In order to enhance the effect of docetaxel, the combination with fluoropyrimidines such as capecitabine may be an option. Obviously for HER2 overexpressing tumors, anti-HER2 containing therapy should be considered. For the ER positive and HER2 negative phenotype, hormone therapy might be an option if tumors are relatively well differentiated. Individual treatment based on ER/HER2 status and the clinical response to the initial anthracyclines may be integrated as future direction [37].

In conclusion, 8-cycle preoperative chemotherapy with non-cross resistant regimens, FEC followed by docetaxel, is safe, feasible, and effective as primary systemic therapy for women with early stage breast cancer. In particular, the regimen allows a majority of Japanese patients to avoid the need for mastectomy. Patients with QpCR demonstrated significantly superior survival results. HER2 over-expression, response to FEC and response to docetaxel were significant predictors for QpCR. Based on our results, preoperative FEC followed by docetaxel should be considered a standard option for the treatment of Japanese women with operable breast cancer.

Acknowledgments We wish to thank the patients who participated in the JBCRG 01 clinical trial. We also thank Drs. Shunichi Inamoto, Tadashi Kobayashi, and Taketo Mukaiyama for their helpful advice as the members of efficacy and safety evaluating committee. We are also grateful to sanofi-aventis, Dr. Steven Olsen, Dr. Takashi Shimamoto, Arika Yoshida, Tomoko Kawamoto, Takeshi Mera and Daisuke Nozaki, for their scientific advice. This study was sponsored by Osaka Cancer Research Foundation and Advanced Clinical Research Organization.

References

1. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et al (1999) 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
2. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A et al (2006) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24:1940–1949
3. Bear HD, Anderson S, Brown A et al (2003) 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 (NSABP) Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165–4174
4. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A et al (2005) Patterns of resistance and incomplete response to docetaxel by gene expression profiling in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23:1169–1177
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483–2493
6. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW et al (2002) Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456–1466
7. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019–2027
8. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al (2005) Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302–2313
9. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al (2006) Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 24:5664–5671
10. Estévez LG, Gradishar WJ (2004) Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res* 10:3249–3261
11. Nowak AK, Wilcken NR, Stockler MR et al (2004) Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 5:372–380
12. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al (2004) Effects of improvements in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-receptor negative, node-positive breast cancer: 20-year experience of the CALGB & U.S. Breast Intergroup. *Breast Cancer Res Treat* 88:S17 (Abstr 29)
13. Kuroi K, Toi M, Tsuda H et al (2006) Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 13:38–48
14. Kurosumi M (2004) Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer—recent trends in primary modality with pathological complete response (pCR) as endpoint. *Breast Cancer* 11:139–147
15. Merchant WJ, Millis RR, Smith P et al (1999) Expression of c-erbB2 and p53 protein is similar in breast cancer from British and Japanese women. *Int J Cancer* 84:278–283
16. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al (2005) Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR-DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 23:2676–2685

17. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G et al (2005) In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 16:56–63
18. Cramer E, Moers C, Zarghooni V et al (2006) Neoadjuvant, biweekly, dose-dense chemotherapy with epirubicin (E) and cyclophosphamide (C) followed by docetaxel (T) in primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 24 (Abstr 10656)
19. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P et al (2006) Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast Cancer. *N Engl J Med* 354:809–820
20. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96–102
21. Di Leo A, Chan S, Paesmans M et al (2004) HER-2/neu as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. *Breast Cancer Res Treat* 86:197–206
22. Cummings J, Smyth JF (1993) DNA topoisomerase I and II as targets for rational design of new anticancer drugs. *Ann Oncol* 4:533–543
23. Di Leo A, Isola J (2003) Topoisomerase IIalpha as a marker predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer: are we at the end of the beginning? *Clin Breast Cancer* 4:179–186
24. Tanner M, Isola J, Wiklund T et al (2006) Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *Scandinavian Breast Group Trial* 9401. *J Clin Oncol* 24:2409–2411
25. Di Leo A, Larsimont D, Gancberg D et al (2001) HER-2 and topo-isomerase IIalpha as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann Oncol* 12:1081–1089
26. Buzdar AU (2006) Topoisomerase IIalpha gene amplification and response to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 24(16): 2428–2436
27. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431–1439
28. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al (2005) Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23:3686–3696
29. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al (2006) Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295:1658–1667
30. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al (2003) Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from the escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21:976–983
31. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al (2004) Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 10:6622–6628
32. Morrow M, Krontiras H (2001) Who should not receive chemotherapy? Data from American databases and trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:109–113
33. Norton L (2001) Theoretical concepts and the emerging role of taxanes in adjuvant therapy. *Oncologist* 6(suppl 3):30–35
34. Tsuruo T, Naito M, Tomida A et al (2003) Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci* 94:15–21
35. Nakanishi C, Toi M (2005) Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 5:297–309
36. Toi M, Rahman MA, Bando H, Chow LW (2005) Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial-cell growth factor) in cancer biology and treatment. *Lancet Oncol* 6:158–166
37. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G et al (2005) Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23:4287–4297

各論 化学療法

術前化学療法の適応と限界

Indications and limitations of primary systemic therapy
for operable breast cancer

山本尚人 鈴木正人 田辺直人

Key words : 術前化学療法, 手術可能原発性乳癌, primary systemic therapy, operable breast cancer

はじめに

手術可能な原発性乳癌に対する治療戦略は、21世紀に入り大きな転換期を迎えた。早期原発性乳癌に対しては、従来から根治手術後に術後補助化学療法が行われてきたが、化学療法を術前に施行しても、術後に施行しても、無病生存率および全生存率に有意差は認めないという結果が¹、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 トライアル¹¹および European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10902 トライアル¹²から2001年に報告された。また、術前化学療法を行い病理学的完全奏効 (pathological complete response: pCR) が得られた症例は、それ以外の症例と比較して有意に無再発生存期間の延長が認められ、pCRは生存に代わる surrogate endpointとして用いられるようになり、術前化学療法の臨床的有用性が明らかとなった³。このような背景から近年、術前化学療法の重要性を加味してその名称を従来の neoadjuvant/preoperative therapy から primary systemic therapy (PST) とするよう提唱されている。

本稿では、手術可能な原発性乳癌に対する PST をこれまでのエビデンスから考察し、その

適応と限界について言及する。

1. PSTの目的

a. 腫瘍縮小による乳房温存療法の適応拡大

PSTによって原発腫瘍を縮小させ、乳房温存することを目的とする。NSABP B-18 トライアル¹¹では、PST施行群では乳房温存率が67.8%であったのに対し、手術先行群では59.8%で有意に前者の方の温存率が高かった。ただし、乳房内再発率は前者が14.5%、後者が6.9%で、PST後の乳房内再発は約2倍であると報告された¹¹。しかし、最近ではPST後でも乳房内再発率は高くないという報告もみられる。いずれにしても、PST後の乳房温存療法の適応はMDCTやMRIなどの画像診断を駆使して慎重に決定し、乳房内再発を防止するためには病理組織学的断端陰性を確保することが重要である。

b. 長期無再発生存可能な症例の選別

NASBP B-18¹¹およびB-27¹³ トライアルにおけるpCR症例は、それ以外の症例と比較して有意に無再発生存期間の延長が認められた。すなわち、原発巣がpCRであれば全身への微小転移も同時に根絶されたと考えられ良好な長期生存が期待できるため、pCRは生存に代わる surrogate endpointとして用いられるようになった。

Naohito Yamamoto, Masato Suzuki, Naoto Tanabe: Division of Breast Surgery, Chiba Cancer Center 千葉県がんセンター 乳腺外科

表1 術前化学療法における代表的無作為化臨床試験

トライアル/著者, 年	n	対象	レジメン	ORR (%)	pCR率 (%)	生存率 (%)
NSABP B-18/ Fisher ら ³⁾ , 1998 Wolmark ら ¹⁾ , 2001	1,523	T1-3N0-1M0	AC×4→S vs S→AC×4	79	13.0	69 (9.5年) [#] 70
EORTC 10902/ von der Hage ら ²⁾ , 2001	698	T1c-4bN0-1M0	FEC×4→S vs S→FEC×4	NA	4.0	82 (4.7年) [#] 84
NSABP B-27/ Bear ら, 2003 ⁴⁾ , 2006 ⁵⁾	2,411	T1c-3N0-1M0	AC×4→S vs AC×4→TXT×4→S vs AC×4→S→TXT×4	85.5 91.1 85.5	13.7 26.1 13.7	81 (6.5年) [#] 82
Aberdeen/ Smith ら ⁶⁾ , 2002 Hutcheon ら ⁷⁾ , 2003	162	T2-4N0-2M0 (T>3cm)	CVAP×4→NR→TXT×4 vs CVAP×4→R→TXT×4 vs CVAP×4→R→CVAP×4	47.0 85.0 64.0	1.8 30.8 15.4	NA 97 (5.4年) [#] 78
MD Anderson/ Green ら ⁸⁾ , 2005	258	T1-3N0-1M0	TXLqw×12→FAC×4 vs TXLq3w×4→FAC×4	NA	28.8* 13.6*	NA NA
GEPARUO/ von Minckwitz ら ⁹⁾ , 2005 Raab ら ¹⁰⁾ , 2004	913	T2-3N0-2M0 ≥2cm	AC×4→TXT×4 vs dose dense AT q2w	85 75	14.3* 7.0*	85 (5年) [#] 81

A: doxorubicin, C: cyclophosphamide, E: epirubicin, S: surgery, TXT: docetaxel, V: vincristine, P: prednisolone, NR: no response, R: response, TXL: paclitaxel, F: fluorouracil, NA: not available, *including nodal status, [#](median follow up period)

NSABP トライアルおよびその他の代表的無作為化臨床試験を表1に示す。

2. PSTの適応

術後補助化学療法の適応となるすべての症例がPSTの適応になり得る。すなわち、2005年のザンクトガレンのコンセンサスミーティングにおけるリスク分類でintermediate risk以上に入る症例である。臨床的には35歳未満、明らかなリンパ節転移あり、病理学的には腫瘍径(浸潤径)2cm以上、組織学的異型度II以上、高度脈管侵襲およびHER2/neu(HER2)陽性であり、以上のうち1つでも該当するものは適応になり得る。

しかし、現状では臨床的な条件でその適応を決定するのが一般的であり、Stage IIAでも腫瘍径3cm以上の浸潤癌およびStage IIB以上は適応になる。

3. 至適レジメンと至適投与期間

大多数のトライアルで確認されたことは、

アンスラサイクリン(An)系抗癌剤にタキサン(Tx)系抗癌剤を上乗せした方が、pCRを得る割合が高くなることで、およそ20%以上のpCRが得られている。特にAn系抗癌剤の効果が認められている場合でも、同じ治療法を継続するよりもTx系抗癌剤に治療法を変更した方がより高い抗腫瘍効果が期待できることがAberdeen トライアル⁶⁾で確認され、非交差耐性薬剤を早期に導入することが重要であると考えられている。

至適投与期間に関しては、様々なトライアルで8-36週の間で計画され、トライアルによっては手術前後に化学療法を施行するように計画されているものもあるが、少なくとも4サイクルは術前に施行すべきである。

4. pCRの定義

a. 原発巣に対する効果判定

欧米では、癌細胞がすべて消失した場合か乳管内病巣のみが残存した場合、すなわち浸潤癌が消失していればpCRと定義していることが

多い。癌細胞が完全に消失した場合 {pCR(all)} と浸潤巣が消失し乳管内病巣のみが残存した場合 {pCR(inv)} の pCR 率は、同一トライアルの中でもかなりの差がある。NSABP B-27 トライアル⁴⁾では、AC(doxorubicin, cyclophosphamide) 4 サイクルのレジメンと AC 4 サイクルに docetaxel 4 サイクルを加えたレジメンの pCR(all) 率はそれぞれ 9.6%, 18.9% であるのに対し、pCR(inv) 率はそれぞれ 13.7%, 26.1% となり、約 1.5 倍 pCR 率が上昇した。トライアル間での pCR 率の比較や、その予後に関する評価も十分注意する必要がある。

b. 腋窩リンパ節 (Ax LN) に対する効果判定

NSABP のトライアルでは原発巣が pCR であれば Ax LN 転移が残存していても pCR と定義しているが、MD Anderson⁸⁾や GEPARUO^{9,10)}のトライアルでは原発巣と Ax LN 転移がともに消失した場合を pCR と判定している。NSABP B-18 トライアル³⁾において Ax LN 転移を考慮しない場合の pCR 率は 13% で、考慮した場合は 11% であった。同様に NSABP B-27 トライアル⁴⁾では AC→docetaxel 群における Ax LN を考慮しない場合の pCR 率は 26% であるが、考慮した場合は 22% であった。GEPARUO トライアル⁹⁾では、dose dense AT(doxorubicin, docetaxel) と AC→docetaxel の pCR 率を比較し、それぞれ 7% と 14% であったが、Ax LN を考慮しない場合それぞれ 12% と 22% で、Ax LN を pCR の条件に組み入れるか否かで pCR 率に大きな差が出ている。

また、今までのトライアルでは PST 前に Ax LN 転移の有無を確実に評価できていなかったため、Ax LN を pCR の判定に組み込むことにより PST 前から Ax LN 転移がなかった症例も pCR に判定された可能性がある。Hennessy ら¹¹⁾は、5 つの前向き PST 臨床試験において術前穿刺吸引細胞診にて Ax LN 転移が確認された Stage II/III 原発性乳癌 403 症例について Ax LN に対する効果をみたところ、22% の症例に pCR が得られたと報告している。pCR 群と non-pCR 群の 5 年無再発生存率はそれぞれ 87%, 60% で、生存率はそれぞれ 93%, 72% であり、pCR

群で有意に予後良好であった。また、Ax LN の pCR 症例の予後は、原発巣の pCR 達成の有無に影響されなかった。すなわち、PST 後に Ax LN の pCR が達成できれば残存原発巣が認められても予後は良好であることから、原発巣と転移巣には生物学的な違いがあることが示唆された。

5. 腫瘍の生物学的特性による治療効果予測

a. ホルモンレセプター (HR) の有無

大部分のトライアルにおける HR 陰性乳癌に対する PST による pCR 率は、それぞれ陽性乳癌の約 2-4 倍と高く、16-42% であった。また、Nakamura ら¹²⁾は、202 例の手術可能原発性乳癌に対して FEC100 (fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) 4 サイクルと docetaxel 75 mg/m² 4 サイクルの順次投与を行い、全体の pCR 率は 23% であったが、HR 陽性かつ HER2 陰性乳癌の pCR 率は 13% と低率であったのに対し、HR 陰性かつ HER2 陽性乳癌の pCR 率は 65% と高率であったと報告している。

b. HER2, topoisomerase II α および Ki-67 の発現

HER2 と topoisomerase II α (Topo II) 遺伝子は 17 番染色体の長腕 (q12-q21) 領域に近接して存在し、HER2 遺伝子の過剰発現した乳癌の 20-30% 程度に Topo II 遺伝子の過剰発現がある。An 系抗癌剤は Topo II を阻害することで抗腫瘍効果をもたらすので、Topo II 遺伝子の過剰発現は、An 系抗癌剤を含む化学療法に対する効果予測因子となると考えられている。PST においても同時増幅例に対しては An 系抗癌剤による pCR 率の向上が期待される。

一方 Petit ら¹³⁾は、免疫染色による Ki-67 の高発現 (20% 以上) は、高い細胞増殖能を反映し、An 系抗癌剤を含む PST の効果予測因子として重要であることを報告している。また、Bozzetti ら¹⁴⁾は、An 系抗癌剤の投与量の違い (低用量と高用量)、HER2 遺伝子の過剰発現の有無、HR の有無および免疫染色による Ki-67 の高発現の有無の因子間で PST の臨床効果について

表2 HER2 過剰発現を呈する原発性乳癌に対する trastuzumab 併用術前化学療法

著者, 年	n	対象	レジメン	cRR (%)	pCR (%)
Burstein ら ¹⁸⁾ , 2003	40	T1-3N0-1M0	12Hqw+4P(175)q3w	75	18
Coudert ら ¹⁹⁾ , 2006	33	T1-3N0-1M0	18Hqw+6D(100)q3w	96	41
Hurley ら ²⁰⁾ , 2006	48	Stage II, III, 炎症性	12Hqw +4[D(70)q3w+Cp(70)]q3w	100	23
佐野ら ²¹⁾ , 2006	21	T>3 cm or N+	12Hqw+4D(75)q3w	90	21
Buzdar ら ²²⁾ , 2005	42*	T1-3N0-1M0	4P(225)q3w→4FEC(75)q3w with or without Hqw	87 vs 47	65 vs 26

P: paclitaxel, D: docetaxel, H: trastuzumab, Cp: cisplatin, FEC: fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, *randomized, (dose) mg/m²

多変量解析した結果, 免疫染色による Ki-67 の高発現の有無が独立した臨床効果予測因子であったと報告している。

c. Triple negative (TN) 腫瘍

エストロゲンおよびプロゲステロンレセプター (ER および PgR) 陰性, かつ HER2 過剰発現のない乳癌を TN 乳癌と呼称している。ER/PgR と HER2 により定義された腫瘍タイプ間での遺伝子発現プロファイルが異なることは幾つかの報告で明らかとなった。Sorlie ら¹⁵⁾ は, 乳癌のサブタイプを確認するように設計された固有の遺伝子リストを確認し, luminal (管腔), basal-like (基底膜様), HER2 サブタイプなど幾つかの確認可能なクラスターに分類した。更に, 固有の遺伝子リストによって確認された乳癌サブタイプは臨床上的特徴, 転帰および治療に対する反応が異なることが示された。なかでも TN 乳癌のおおよそ 80% は basal-like 腫瘍であり, 予後不良である。これらは内分泌療法や trastuzumab 療法などの乳癌標的治療の対象とならずに化学療法のみが治療手段として残る。PST において, MD Anderson の試験¹⁶⁾ では遺伝子プロファイリングが行われた原発性乳癌 83 例の pCR 率は, luminal 腫瘍より basal-like 腫瘍が有意に高かった。また, UNC 試験¹⁷⁾ では 105 例に対して免疫組織化学的にサブタイプ分類が行われ, luminal, basal-like, HER2 タイプは

それぞれ 52%, 27%, 21% であった。術前 AC 療法を行った結果, pCR 率はそれぞれ 13%, 30%, 27% であり, basal-like 腫瘍で一番高かったと報告している。化学療法に対する感受性を考えると basal-like 腫瘍の予後が不良なのは逆説的にみえるが, UNC 試験¹⁷⁾ における観察期間 2.5 年において basal-like 腫瘍は luminal 腫瘍と比較して無遠隔転移生存率が低く, 全生存率で有意に悪かった。これは, PST に奏効しなかった basal-like 腫瘍は他の化学療法にも反応を示さずに不良な予後をたどることを示唆している。

basal-like 腫瘍に代表される TN 腫瘍に対する PST は, 現在の標準的レジメンである An 系抗癌剤と Tx 系抗癌剤を用いることを基本として今後更に有効なレジメンの開発が必要である。

6. HER2 過剰発現を呈する原発性乳癌に対する trastuzumab 併用 PST

Tx 系抗癌剤と trastuzumab の併用療法で pCR 率が報告されている主な phase II トライアルを表 2 に示す。対象症例は Stage II 以上で, 中には Stage IIIb や炎症性乳癌を対象とした試験もあるためそれぞれの効果の比較は困難であるが, pCR 率は 18-41%¹⁸⁻²¹⁾ と比較的高かった。Tx 系抗癌剤は, 4 サイクル^{18,20,21)} または 6 サイクル¹⁹⁾ 投与され, 6 サイクル投与でより高い pCR

率が得られる傾向があった。本レジメンは、期待される治療法であるが症例数も 20-50 例程度と少数であり、今後予後を含めた多数例での検討が必要である。

Buzdar ら²²⁾は、術前に paclitaxel 225 mg/m² を 3 週ごと 4 サイクルのあと FEC75 (fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) 3 週ごと 4 サイクル投与するレジメンと、そのレジメンに trastuzumab を毎週 24 回併用したレジメンの 2 群に無作為に分け、化学療法に対する trastuzumab の併用効果を検討した。最終登録数は 42 例で化学療法単独群の pCR 率は 26.3% であるのに対し、trastuzumab 併用群は 65.2% と有意に高率であった。安全性の面で心機能に関しては両群間で差はなかったが、血液学的毒性に関しては Grade 4 の好中球減少が有意に trastuzumab 併用群で多かった。An 系抗癌剤と trastuzumab の併用レジメンの効果は期待されるが、安全性に関してはいまだ確立されたとはいえない。

現在、paclitaxel 毎週投与 12 回に続く FEC 4 サイクル化学療法に最初から trastuzumab を 24 回併用する群と、FEC 4 サイクル後に paclitaxel と trastuzumab を毎週 12 回併用する群で、大規模なランダム化トライアル (NSABP B-41) が行われており、その結果が待たれる。

また、Nakamura ら¹²⁾が報告したような HR 陰性かつ HER2 陽性乳癌である化学療法に感受性の高い症例に対しては、まず An 系抗癌剤を 4 サイクル行い、その治療効果によって Tx 系抗癌剤に trastuzumab を併用するかどうかを考慮するという治療戦略も考えられる。

7. pCR 例に対する予後予測

NSABP B-27 トライアルにおける Bear ら⁵⁾の

報告では、pCR 症例についてそれぞれ Ax LN 転移個数別 (0 個, 1-3 個, 4-9 個, 10 個以上) に予後を検討した結果、原発巣が pCR でも Ax LN 転移が多いほど予後不良であった。また、非 pCR 症例においても同様の結果であった。すなわち、Ax LN 転移個数は原発巣の pCR とは独立した強力な予後因子であったと述べている。

また、MD Anderson Cancer Center における PST 後に Ax LN も含む pCR を得た原発性乳癌 226 例のレトロスペクティブな多変量解析の検討では、遠隔転移再発に影響を及ぼす独立した因子は Stage IIIB, IIIC および炎症性乳癌、閉経前、Ax LN 郭清個数 10 個以下の 3 つであった²³⁾。3 つの独立した予測因子に 1 つも当てはまらない群、1 因子の群、2 因子の群および 3 因子の群に分類すると、10 年無遠隔再発率はそれぞれ 97%, 88%, 77%, 31% で、各群間で有意差を認めた。原発巣および Ax LN で pCR を得た比較的予後良好な症例でも、閉経前の局所進行乳癌症例は遠隔再発に対する注意が必要であろう。

おわりに

手術可能原発性乳癌に対する PST について最近のエビデンスを中心に述べ、考察した。今までと同様に高い pCR 率を目指すレジメンの開発が進められる一方で、腫瘍の生物学的特性に合わせたテーラーメイド医療を実現するための探索が今後更に期待される。また、pCR の有無にかかわらず PST 後の予後予測因子を更に検討し、それに基づいた術後補助療法の適応と治療戦略を探求することが今後の重要な課題である。

■ 文 献

- 1) Wolmark N, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102, 2001.
- 2) von der Hage JA, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 19: 4224-4237, 2001.

- 3) Fisher B, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672–2685, 1998.
- 4) Bear HD, et al: The effect on primary 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.
- 5) Bear HD, et al: Sequential preoperative or postoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24: 2019–2027, 2006.
- 6) Smith IC, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly enhanced response to docetaxel. *J Clin Oncol* 20: 1456–1466, 2002.
- 7) Hutcheon AW, et al: Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: A five year update of the Aberdeen trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium (Abstr #11)*, 2003.
- 8) Green MC, et al: Weekly paclitaxel improves complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 23: 5983–5992, 2005.
- 9) von Minckwitz G, et al: Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARUO study of German Breast Group. *J Clin Oncol* 23: 2676–2685, 2005.
- 10) Raab G, et al: Three weekly doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) versus 2 weekly doxorubicin and docetaxel (AT) as preoperative treatment in operable breast cancer: First analysis of the event-free survival of the GEPARUO study. *San Antonio Breast Cancer Symposium (Abstr #5047)*, 2004.
- 11) Hennessy BT, et al: Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 9304–9311, 2005.
- 12) Nakamura S, et al: The effect of pathological response of multicenter phase II trial of fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC100) followed by docetaxel (DOC75) in primary operable breast cancer. *European Breast Cancer Conference (Abstr #370)*, 2006.
- 13) Petit T, et al: Comparative value of tumor grade, hormonal receptor, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 40: 205–211, 2004.
- 14) Bozzetti C, et al: Evaluation of HER-2/neu amplification and other biological markers as predictors of response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 29: 171–177, 2006.
- 15) Sorlie T, et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10869–10874, 2001.
- 16) Rouzier R, et al: Basal and luminal types of breast cancer defined by gene expression patterns respond differently to neoadjuvant chemotherapy. *San Antonio Breast Cancer Symposium (Abstr #201)*, 2004.
- 17) Carey LA, et al: The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of the basal-like breast cancer (BBC) phenotype. *San Antonio Breast Cancer Symposium (Abstr #1023)*, 2004.
- 18) Burstein HJ, et al: 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.
- 19) Coudert B, et al: Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER-2 over expressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 17: 409–414, 2006.
- 20) Hurley J, et al: Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 24(12): 1831–1838, 2006.
- 21) 佐野宗明ほか: HER2 過剰発現を呈する進行乳癌に対する Docetaxel と Trastuzumab 併用による術前化学療法の評価—JECBC-02 Trial—. *癌と化学療法* 33(10): 1411–1415, 2006.
- 22) Buzdar AU, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy

- with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3676-3685, 2005.
- 23) Gonzales-Angulo AM, et al: Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 7098-7104, 2005.