

骨保護に期待する場合もある。もちろん、活性型ビタミンDや経口ビスフォスフォネート製剤による治療もそのレベルに応じて実施している。

内分泌治療で難しい点が、月経不順から閉経への移行期、月経を認めずとも血清ホルモン値が閉経レベルになっていない、いわゆる「閉経期」の治療である。乳癌好発年齢が40歳から50歳台ということから実は多くの患者さんがこの閉経期にあたる。化学療法により無月経になった状態で、AIを投与することがきっかけで約30%で卵巣機能回復を確認するという報告がある<sup>11)</sup>。この時期にTAMの選択を如何に行うか、むしろLH-RH analogとAI剤の併用で治療プランを立てるか、大きな課題である。癌のホルモン感受性のレベルもヒントになる。

TAMの代謝酵素であるCYP2D6の多型により、その代謝産物であるEndoxifenの血中濃度の違いが生じ、TAMの臨床効果やhot flashなどの有害事象の発現に違いがあるとの報告がある<sup>12)</sup>。TAMが有効な症例群が必ず存在することを示唆している。そのような症例ではうまくAIとTAMをうまく組みあわせることにより、骨や心身への影響を最小限に抑えることも可能であろう。St. Gallen Consensus meeting 2007で7割のパネリストがTAMからAIへのスイッチ療法もacceptableと答えた背景はここにあるか。今後はこのようなPharmacogeneticsを元に治療の個別化が実践される日も近いであろう。

## 2) 化学療法の最新情報 (図3)

化学療法の基本はAnthracycline系(A)とTaxan系(T)の2本柱である。MA-5試験、FASG 05試験やEBCTCG meta-analysisにより、CMFよりも優位性が証明され、A系レジメ(AC/CE/FEC/CAFなど)が乳癌周術期治療の標準である。当院ではFEC(F:5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, E:epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup>, C:cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>)療法(3週ごと4~6サイクル)を用いる。

T系薬剤(Paclitaxel:P, Docetaxel:D)がわが国で承認され、10年を経過した。再発リスクの高い場合はA系との逐次併用が勧められる。T系薬剤の選択には決定的な要素がない。2007年のASCOでE1199試験の最終結果から、Pは毎週投与が、Dの場合は3週1回投与が望ましいことが示された<sup>13)</sup>。両者間の差はなかったが、Pのweekly投与群でER(-)症例、Dの3週間隔投与群でER(+)症例でより有効というサブグループ解析結果は、Triple negative症例の治療に繋がるヒントになるかもしれない。一方、Dに関しては、BCIRG001試験(TAC×6 vs FAC×6)とPACS01試験(FEC×6

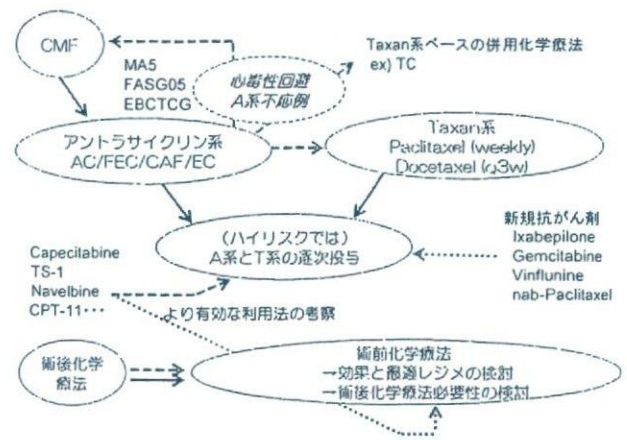


図3 乳癌化学療法法の進歩  
.....は今後の一つの展開の方向性を示す

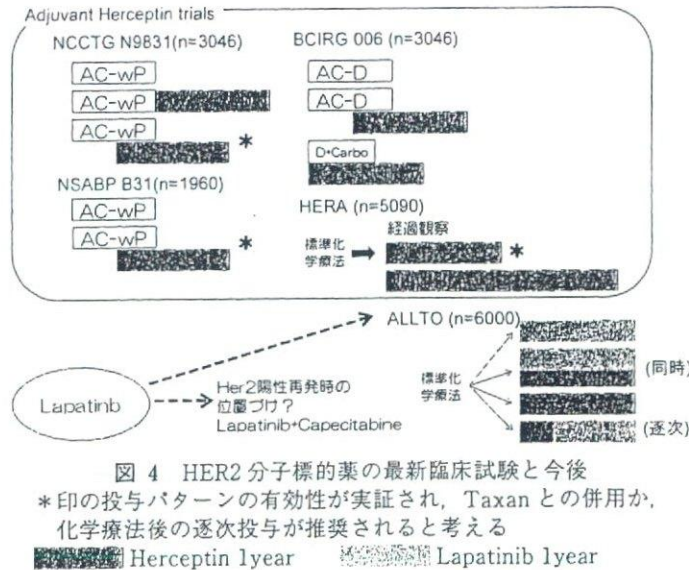
vs FEC×3 → D×3)の統合解析から、ERの状況に関わらずDの追加効果があることが示された<sup>14)</sup>。これらの情報をヒントに臨床現場では毒性プロファイルや通院回数、コストなどを考慮しながら患者と相談の上、2剤の選択が行われる。

最近の国際学会では、よくA系の晩期毒性として心毒性が注目されている。特にHerceptinをはじめとする分子標的薬にも心毒性があることから、それらの使用の拡大により、さらに注意を喚起しているのだろうが、もし可能ならA系を回避できる症例群の選別が重要な課題である。HER2陽性乳癌はA系感受性が高く、topo II増幅の有無がA系選択の個別化につながるとの報告もある。逆にHER2陰性やtopo II陰性であれば、A系レジメはCMFと有意な差がないこともサブグループ解析ながら報告されている。CMF療法の位置づけの見直しも必要かもしれない。US Oncology GroupからDocetaxel+Cyclophosphamide(DC)がACに勝るとの報告がある。A系を省略できる症例群があれば、今後Tベースでどのようなレジメを選択するのが良いか、その解決は急務である。

A系ならびにT系薬剤の感受性予測因子の研究も進んでいるが、まだ確立したものは残念ながらなさそうである。その現状では、手術後で*in vivo*の感受性が知れないadjuvant settingにおいては、現在のところ最も再発抑制を期待できるレジメは、n+, n0に関わらず、A系とT系レジメの逐次投与と考える。

従来頻用されたフルツロン(5' DFUR)やUFTの効果を高めたCapecitabine(Xeloda)やS-1も乳癌に保険適応となった。CapecitabineはA系・T系につく薬剤として、現在は再発に限定した適応であるが、今後周術期への応用が期待される。最も懸念されるHand Foot SyndromeもビタミンB6の予防投与と十分な手足の保湿度でコントロール可能なことを経験した。Capecitabine





の有効な使用方法に関しては、Taxan 系との併用がいいのか、A/T 後の逐次投与がいいのか、議論が続くも、今後周術期への応用は検討されている。わが国では JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) を中心とする施設で、術前療法として Docetaxel 単独と Docetaxel+Xeloda 併用群を比較する OOTR-N003 試験が、また一方、術前化学療法で癌遺残のあったいわゆる non-pCR 症例を対象に Xeloda の逐次追加の意義を検証する試験 (JBCRG04) が進行中である。UFT もわが国の ACET-BC、NSASBC01 試験から<sup>15,16)</sup>、adjuvant 療法としての意義、さらに CMF 療法と同等であることが示されたこと、またその metronomic therapy としての性質から最近また注目されるようになった。

今後新規抗がん剤として期待されるものに、Ixabepilone、Gemcitabine、Vinflinine、Abraxane (Nab-paclitaxel) などが治験進行中もしくは計画中である。海外ではすでに adjuvant などの周術期のセッティングで Taxan や Capecitabine との併用試験でその上乗せ効果を狙う試験が進行中である。

### 3) 分子標的治療 (図 4)

HER2 受容体に対する Trastuzumab (Herceptin: H) は、HER2 陽性乳癌の予後を大きく改善し、また乳癌薬物療法に大きな変革をおこした<sup>17)</sup>。われわれは術前化学療法の経験から、HER2 陽性乳癌は A および T 系抗がん剤の感受性が高く pCR (癌の完全消失) が得やすいこと、さらにその T に H を上乗せすることでより高い pCR が期待されることを学んだ。

NSABP B31、NCCTG N9831 試験で H の上乗せ効果として、52%の再発リスク軽減、33%の死亡リスク軽減を得たこと、さらに HERA study の中間解析では標準化学療法後に H を 1 年継続した方が、HR=0.54 で 8%

の無再発生存を改善するという結果が報告され、近日中にわが国でも H の周術期への使用が保険認可される予定である。その際、図 4 に示した臨床試験のどのスタイルで H を用いるのが良いか、つまり化学療法後の逐次投与か、Taxan との併用で用いるのがよいか、またその投与期間に関しても、常に新しい情報を収集しつつ軌道修正が求められるかもしれない。基本的には Her2 陽性乳癌には再発抑制のためには化学療法を必要とするが、たとえば、高齢者で ER (+) HER2 (+) の n0 乳癌の adjuvant を考える際に、H を使用するの否か、するならどのような方法で用いるのがいいのか、HER2 陽性乳癌は予後不良とされながらも、うまく治療すれば今のところ最も治癒が期待されやすいであろうタイプゆえに、われわれは新たな research question に直面している。

Buzdar ら<sup>18)</sup>の報告にあるように、術前の薬物療法への H の使用により、約 60~70%の症例で pCR が得られることがわかってきた。われわれも臨床研究として、FEC100 4 コース→ (Herceptin+weekly Paclitaxel) 12 回のレジメで、症例登録中であるが、ほぼ同等の効果と安全性が期待できそうである。今後、画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別される日が近いことを期待したい。最小限の局所治療と最大限の再発抑制を期待するとき、HER2 陽性乳癌においては、術前治療として、Trastuzumab 併用化学療法という新しい治療概念が標準となろう。

Herceptin の使用により予後改善が図られ、新たに脳転移に対するアプローチが重要な課題である。HER2 陽性乳癌はその生物学的特性から脳転移を起こしやすいようである<sup>19)</sup>。脳転移のモニタリングを行うべきかどうか、脳転移が発見された際の適切な治療プランの構築 (手術やガンマナイフ、全脳照射の工夫、新規薬剤など)、脳



神経外科医や放射線治療医を含めた multidisplenary な体制づくりが急務である。

HER2 関連を target にした分子標的薬の開発も、Lapatinib, Pertuzumab など進行中である。Lapatinib は Xeloda との併用で 2007 年に FDA に認可され、現在最も臨床応用に近い。単剤での効果は H 耐性例でもわが国の治験の 1st report で 24% と報告され、現在 Capecitabine と併用の治験が進行中でその結果でもって承認申請される見込みである。経口薬剤であること、心毒性が比較的少ないこと、低分子ゆえに脳転移にも効果が期待される。世界的には周術期において H との比較試験が進行中であり、今後、HER2 陽性乳癌における Herceptin, Lapatinib の位置づけが検討される (図 4)。

血管新生阻害剤の Bevacizumab も注目される。Weekly P との併用で有効性が証明された。わが国でもこの E2100 試験で示された効果を確認すべく、Weekly P との併用で Phase II 試験 (治験) がスタートした。世界の流れは速く、Bevacizumab に関しては NSABP-B40 試験は neoadjuvant setting で、adjuvant setting では E2104/E5103 (AC-P に併用)、triple negative 対象の Beatrice 試験、Her2 陽性には Herceptin との併用を考慮した Beth 試験などが計画および開始されている。Bevacizumab の標的は癌の進展に比較的早い段階で関与する VEGF であることから、周術期での臨床応用は期待大である。まずはわが国では再発乳癌における適応取得をめざす。これらの新薬の登場により、「再発乳癌治療は intensive な抗がん剤治療よりも QOL を重視した優しい治療から」という概念の修正が求められるかもしれない。

### 3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

術後の薬物療法では、実際にその治療が有効であるのかどうかを判断することはできない。元来、手術不能乳癌を down staging により、手術可能にする目的で行われてきた術前化学療法であるが、近年は同時に乳房温存率の向上を求めて、さらには、微小転移を早期に抑えることが、予後を改善するという可能性につながるとして術前化学療法が検討されるようになってきた。もちろん、個々のがんの薬剤感受性を知ることができるので、その後の治療方針決定にも役立つことが期待される。さらに、組織学的に癌の完全消失 (pCR) が得られれば、その群の予後はよりよいことから<sup>20)</sup>、新たな治療戦略の評価にも、術前薬物療法は応用できる。治療開始前と終了後の組織サンプルを元に、Translational research も展開しやすく、新たな医学の進歩にもつながるメリットがある。

わが国では、JBCRG が中心となり 2002 年から術前化

学療法の臨床試験を推進された。JBCRG-01 (FEC100×4 → D75×4) 研究の中間解析では、pCR 15.6% (near pCR を含めて 24.4%) と、他の試験と遜色のない良好な結果が示されている<sup>21)</sup>。同グループは、続いて、JBCRG02 (FEC100×4 → D100×4)、JBCRG03 (D75×4 → FEC100×4) のプロトコールを実施し、登録をすでに完遂しデータ解析中である。これらの経験から、A 系および T 系の化学療法の高感受性群と低感受性群があることを知り、特に ER 陽性例への新たな取り組みに発展している (JBCRG05/06 試験)。また JCOG 参加施設を中心に、pCR 率向上と将来の手術省略を目指して、術前放射線治療との併用 (PRICRA-BC) が実施され、最終解析が待たれる。

GEparTrio 試験では最初 2 コースの TAC 療法の効果により pCR が予測できるという結果が示されている。2 コースで臨床学的に SD/PD であった症例では同じレジメを 4 コース追加しても、別レジメ (Navelbine + Capecitabine) に代えても、2 コース時に CR/PR であった症例群の pCR 率を得ることはできなかった<sup>22)</sup>。現在のところ、術前化学療法として一律に A 系レジメと T 系レジメの逐次療法が標準とされるが、今後は、まさにコース毎に効果を確認しながら個々にあったよりよい治療法を模索していく術前薬物療法が工夫されると期待したい。

また術前薬物療法で十分な効果が得られなかった際、つまり non-pCR の結果であった際に、術後の化学療法は不要かどうかの research question も考えられる。現在のところ、標準的な化学療法レジメを遂行できていれば、術後化学療法は不要とするのが一般的であろう。しかし、癌の遺残が多いほど、再発のリスクが高くなるとの報告もある<sup>23)</sup>。この解決の一方法として、術前化学療法と手術後に Capecitabine の使用有無による再発抑制効果をみる JBCRG04 試験が計画され、わが国を中心にスタートした。

今後は術前内分泌療法の展開も考えられる。術後 5 年から 10 年治療に必要な内分泌療法剤もその効果を把握して内服したいものであり、個々の薬剤感受性を知る意味でも、またその治療効果により、術後の内分泌療法剤の決定やさらに化学療法の必要性を検討することも可能であろう。

針生検やマンモトーム生検による癌の性格診断 (組織型や悪性度、ER、HER2 など) に基づき、術前薬物療法レジメが選定され、その治療効果に応じて、術後の薬物療法レジメが考慮されるという治療体系の構築が、まさしく今すぐできる個別化治療への挑戦である。その礎となる術前薬物療法は、同時に gene profiling などの



translational research との融合からさらに精度の高い個別化治療の実現をめざしたい。

術前薬物療法後の手術では、その切除範囲やセンチネルリンパ節生検の是非に関してもいろいろな議論が行われているのが現状である。正確な病巣切除には、約6か月にわたる術前治療の間、治療医による適切なモニタリングが必須であろうし、治療後の画像診断には更なる進展を期待したいところである。

#### 4. 分子生物学的マーカーを用いたリスク予測

従前の病理学的因子だけでなく、分子生物学的マーカーによるリスク分類の進歩が見られるが、その代表的なものは Oncotype DX と Mamma Print であろう。Oncotype DX は n0, ER 陽性乳癌を対象とし、21 遺伝子の発現パターンから再発スコア (RS) が計算され、化学療法不要群と必須群を見極める。欧米では実用化が始まり、わが国でも希望があれば自費で検査可能ではあるが、高額である。Oncotype DX は, TailorX Trial, Mamma Print は Mindact Trial として各々臨床応用への検証が、大規模臨床試験で進行中である。

#### 5. 外来化学療法システムとチーム医療、副作用マネージメント

近年の薬物療法が進歩した背景には、副作用マネージメントの工夫が進んだことや看護師や薬剤師とのチーム医療が推進したことも忘れてはいけない。癌専門病院の多くは、外来通院型システムを構築し、快適かつ安全な治療環境を整えるべく、設備や人的パワーの投資を行っている。悪心・嘔吐については、ステロイドの適正使用やセロトニン拮抗剤により、かなり改善した。白血球減少に伴う発熱 (Febrile neutropenia) は、その多くがシプロキササン内服で対応可能なことを経験し、クール途中での採血検査の省略により、患者負担が減り、さらに予防的 G-CSF 投与の減少により医療経済学的にも改善が進んだ。脱毛については残念ながら得策はまだないが、特に周術期薬物療法の意義を患者が十分に理解することで、脱毛を理由に最適な化学療法を拒否することは以前に比べると激減した。その背景には、薬物療法の必要性を医師のみでなく、医療関係者がチームとして理解し、患者に啓発すること、さらに患者間での正確な情報交換が進んでいることなどが考えられる。

#### まとめ

乳癌治療に関する考え方はここ 10 年で大きな変革を遂げ、乳癌を一律に治療する時代は終わった。ER や HER2 を target にする内分泌療法、Herceptin 治療は、個別化治療そのものともいえるが、各薬剤の効果予測因子の探求など Translational Research の益々の進歩、さらには宿主側の薬物代謝の個人差にも注目しつつ、乳癌

治療はまさしく「個別化治療」をいかに展開するかという大きな流れの中にある。「乳癌と診断、即、手術」という時代も終焉を迎えそうである。乳癌の診断時には、その病理診断から癌の特性を把握し、色々な治療 modality の意義を理解し、総合的に治療戦略を立てることが重要である。非浸潤癌には原則手術が先行であろう。浸潤癌では、そのタイプに応じて適切な薬物療法が術前に施行され、その効果を評価し、局所療法後の薬物療法が決定されるであろう。夢を追いつつも、今できる「個別化治療」とは何かを考えながら、診断および治療のコーディネーター役として「乳腺専門医」がこの大きな変革の流れに乗って行きたいと考える。

#### 文 献

- 1) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法. 金原出版, 東京, 2007.
- 2) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 2. 外科療法. 金原出版, 東京, 2005.
- 3) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 3. 放射線療法. 金原出版, 東京, 2005.
- 4) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 4. 検診診断. 金原出版, 東京, 2005.
- 5) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 5. 疫学予防. 金原出版, 東京, 2005.
- 6) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, *et al*: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133-1144, 2007.
- 7) ATAC Trialist's Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-62, 2005.
- 8) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-2757, 2005.
- 9) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, *et al*: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350: 1081-1092, 2004.
- 10) Goss PE, Ingle JN, Marton S, *et al*: Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *J Natl Cancer Inst* 97: 1262-1271, 2005.
- 11) Smith IE, Dowsett M, Yap YS, *et al*: Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 24: 2444-2447, 2006.
- 12) Lim HS, Lee HJ, Lee KS, *et al*: Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3837-3845, 2007.
- 13) Sparano JA, Wang M, Martino S, *et al*: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199. *Proc ASCO2007*, Abstract #516.
- 14) Andre F, Broglio K, Roche H, *et al*: Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel in early breast cancer: A pooled analysis of 3,490 patients included in two randomized trials. *Proc ASCO2007*, Abstract #537.



- 15) Noguchi S, Koyama H, Uchino J, *et al*: Postoperative adjuvant therapy with tamoxifen, tegafur plus uracil, or both in women with node-negative breast cancer: A pooled analysis of six randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23: 2172-2184, 2005.
- 16) Watanabe T, Sano M, Takashima S, *et al*: Oral uracil-tegafur (UFT) compared to classical cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil (CMF) as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer (BC): Results of the national surgical adjuvant study for breast cancer. *Proc ASCO* 2007, Abstract #551.
- 17) Toi M, Horiguchi K, Bando H, *et al*: Trastuzumab: updates and future issues. *Cancer Chemother Pharmacol* 56 (Suppl 1): 94-99, 2005.
- 18) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, *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(16): 3676-3685, 2005.
- 19) Scodan RL, Mouret-Fourme E, Massard C, *et al*: Brain metastases from breast carcinoma: Prognostic significance of HER-2 overexpression and effect of trastuzumab. *ASCO Breast cancer symposium* 2007. Abstract #211.
- 20) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, *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.
- 21) Iwata H, Nakamura S, Toi M, *et al*: Interim Analysis of a Phase II Trial of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Docetaxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinoma. *Breast Cancer* 12(2): 99-103, 2005.
- 22) v Minckwitz G, Kuemmel S, du Bois, *et al*: Individualized treatment strategies according to *in vivo*-chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Final results of the Gepartrio study of German Breast Group. *SanAntonio Breast Cancer Symposium* 2006. Abstract #42.
- 23) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, *et al*: Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 25: 2007 (in press).





## 解説

# 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する ガイドライン\*

米盛 勸\*\* 安藤 正志\*\*\* 藤原 康弘\*\*\*\*

Key Words : guideline, cancer, drug

## はじめに

医薬品、とくに新薬の開発に際して、薬剤の品質、有効性、および安全性を確保するために薬事法<sup>1)</sup>で定めるさまざまな基準を遵守することが求められている。その際に行われる臨床試験については、試験の対象がヒトであるため、科学的合理性、および倫理面についての配慮が必須である。そのような観点から、新薬の承認申請を目的として行われる臨床試験(治験)を実施するには「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice ; GCP)<sup>2)~4)</sup>が厚生労働省により策定され、このGCP遵守が薬事法上で義務づけられている。さらに、薬効群別にそれぞれ、対象疾患や薬剤の特性に考慮した「臨床評価ガイドライン」が厚生労働省より通知されている。この臨床評価ガイドラインには、臨床試験の一般指針、新医薬品の承認に必要な用量・反応関係の検討のための指針、医薬品の薬物動態試験などについてそれぞれ薬効群別に基本的な考え方が提示されている。本稿においては、悪性腫瘍治療薬の開発の臨床評価指針となるガイドラインについて概要を説明する。

## 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する ガイドライン策定の経緯について

1991年2月に厚生省(現厚生労働省)より「抗悪

性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(旧ガイドライン)が通知されてから<sup>5)</sup>、10年以上の歳月が経過した。この間、①抗悪性腫瘍薬においては、遺伝子組み換えモノクローナル抗体や分子標的薬などの新規作用機序を有する薬剤の開発、および臨床への導入、②国内における臨床試験に関する知識の普及、および臨床試験を行うための基盤整備、③国内の規制当局における医薬品審査体制の整備、④GCPの改正<sup>2)~4)</sup>、⑤新薬の承認申請において海外臨床試験成績の積極的な利用が可能となったこと<sup>6)~8)</sup>、⑥がん領域の治療に関する臨床試験における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)]<sup>9)</sup>、およびNCI-CTCAE [national cancer institute-common terminology criteria for adverse events (有害事象の評価)]<sup>10)</sup>が作成されたこと、⑦薬事法の改正により、医師・医療機関が主体となって行う臨床研究のうち承認申請を目的とするものは未承認の薬物・機械器具などを企業より提供を受け、現行の企業が行う治験制度と同様に取り扱われる医師主導型治験として実施することが可能となったこと<sup>11)~3)</sup>、など抗悪性腫瘍薬を取り巻く状況に大きな変化が認められた。一方で、海外での大規模臨床試験により臨床的有用性の検証された薬剤で、国内への導入が大幅に遅れ、国内の臨床現場において国際的標準薬が使用できないという状況が認められた。また、がん治療を

\* Guideline for clinical evaluation of anti-cancer drug.

\*\* Kan YONEMORI, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部乳腺・腫瘍内科[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

\*\*\* Masashi ANDO, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部通院治療センター

\*\*\*\* Yasuhiro FUJISAWA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院臨床検査部



表1 改訂された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の構成内容

I. 緒言
II. 背景
III. 概要
IV. 第I相試験
1. 目的
2. 試験担当者および試験施設
3. 対象患者
4. 第I相試験のデザイン
5. 第I相試験結果のまとめ
V. 第II相試験
1. 目的
2. 試験担当者および試験施設
3. 対象患者
4. 対象患者の選定と症例数の設定
5. 用法・用量
6. 統計解析
7. 薬物動態と副作用の関連の検討
8. 効果判定規準
9. 有害事象の評価規準
10. 誘導体および併用療法での評価
VI. 第III相試験
1. 目的
2. 試験担当者および試験施設
3. 対象患者
4. 対象患者の選定と試験計画
5. 統計解析
6. 効果判定規準
7. 有害事象の評価規準
VII. ガイドラインの改訂

2005年11月通知.

受ける患者の意識も大きく変わり、海外で承認された新薬を国内でより早期に承認されるように行行政当局へ強く働きかけるようになった。抗悪性腫瘍薬を取り巻くこれらの状況の変化に対応するために1991年に制定されたガイドラインを改訂し、現実的、かつ迅速な開発と審査承認を目指すこととなり、厚生労働省は日本癌治療学会に対してガイドラインの改訂作業を2003年1月に委託した。これを受けて日本癌治療学会では、「抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン改訂委員会」(加藤治文委員長)を設置した。各領域のがん腫の専門家、および厚生労働省での審査経験者を含めた委員により、今回の改訂に際して取り入れるべき事項、および変更することが好ましい事項、および新規作用機序の薬剤の評価などについて議論が重ねられた。また、米国食品医薬品局(FDA)や欧州連合(EU)の規制当局における抗悪性腫瘍薬の臨床評

価ガイドラインを改訂の参考とした。改訂原案に対して数回の会議が開催された後、最終案が加藤委員長より日本癌治療学会理事会へ2004年7月に報告されたが、一部修正の指示があり、その後の検討は学会内の臨床試験委員会(高後 裕委員長)において追加検討が行われた。2004年11月日本癌治療学会より厚生労働省へガイドライン改訂案の答申が行われた。さらに、厚生労働省により学会で作成された改定案に対するパブリックコメントが募集された後、修正が行われ、2005年11月に「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(以下、「改訂ガイドライン」と略す)が通知された<sup>1)</sup>。改訂ガイドラインの構成内容を示す(表1)。改訂ガイドラインは2006年4月1日より、新有効成分含有医薬品の承認申請および、効能・効果および用法・用量に関する製造販売承認事項一部変更承認申請も含めて適用されている。ガイドラインに関する質疑応答集についても、厚生労働省医薬品食品局審査管理課でまとめられており参考にされたい<sup>2)</sup>。

### 今回のガイドラインの改訂内容

今回のガイドラインの変更内容は以下に示すとおりである(表2)。

#### 1. 抗悪性腫瘍薬の定義

抗悪性腫瘍薬を「悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、または延命、症状コントロールなどの何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤」と定義した。

#### 2. 抗悪性腫瘍薬の評価に必要な臨床試験の種類と評価方針

抗悪性腫瘍薬の臨床評価に必要な第I相から第III相までの臨床試験の目的は、第I相試験は主として安全性、第II相試験は腫瘍縮小効果などの有効性と安全性、第III相試験は延命効果などを中心とした臨床的有用性の検討である。さらに、薬剤承認後の製造販売後臨床試験を通じて、当該薬剤を系統的に評価するために、対象疾患、治療体系における当該薬剤の位置づけや海外での開発状況を十分に検討した上で、どのような目的の試験をどのような順序で実施するのかを開発者自身が判断しなければならないことが明記された。



表2 ガイドラインの改定内容(まとめ)

- 
- ・抗悪性腫瘍薬の定義の明確化
  - ・前期第II相試験の削除
  - ・非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなど罹患数の多いがん腫では、延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出しなければならないことを明記
  - ・海外臨床試験成績の利用についての記載を追加
  - ・改正GCP(Good Clinical Practice)の記載の追加
  - ・国際的な評価基準であるRECIST(腫瘍縮小効果の評価)、およびNCI-CTC(有害事象の評価)の使用に関する記載の追加
  - ・誘導体および併用療法での評価に関する記載の追加
  - ・分子標的薬剤についての記載の追加
  - ・統計学的事項の記載内容の変更
- 

### 3. 海外での臨床試験成績の導入

日・米・EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)により臨床試験の一般指針(ICH E8ガイドライン)、および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(ICH E5ガイドライン)、それらにかかわる外国で実施された医薬品の臨床データの取り扱いに関する通知が1998年に厚生労働省より行われた<sup>6)-8)</sup>。これらの通知により、国外すでに承認されている抗悪性腫瘍薬、または信頼できる国外での臨床試験成績が得られている治験薬については、科学的に妥当であれば、海外での臨床成績を積極的に導入し、国内臨床成績とあわせて、国内における承認申請資料を作成することが可能となった。海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については、海外臨床成績の導入を考慮し、迅速に国内開発が進むような臨床開発計画の立案を検討すべきである。

### 4. 承認申請時の第III相試験成績の提出

今回の改訂におけるもっとも大きな変更事項は、対象疾患に応じて承認申請時に第III相試験成績の提出が必須であることを明記したことである。改訂前のガイドラインでは、複数の第II相試験成績をまとめ、承認申請、および審査が行われ、承認後に製造販売後臨床試験として第III相試験を実施し、その試験成績を提出するように記述されていた。しかし、1990年後半以降に国内第II相試験の成績によって承認が得られた新薬で、今までに第III相試験成績が報告され

た薬剤は少数であり、さらに、国内での承認後に海外の第III相試験によって臨床的有用性が検証できなかった薬剤も存在する。

最近の臨床試験の国際化、臨床開発の迅速化、国内での臨床試験実施体制の整備の状況を考慮すると、新規の抗悪性腫瘍薬の評価において重要な指標である生存期間の延長などをエンドポイントとした第III相試験による臨床的有用性の評価成績は承認申請時までに提出可能であると考えられた。しかし、多くの症例数を必要とし、評価に時間のかかる第III相試験を海外と比べて臨床開発に時間を要する国内のみで実施し、試験成績を承認申請時に提出することは一部のがん腫以外では困難であることも事実である。このため、承認申請時に第III相試験成績の提出が必須となる薬剤の対象疾患は、すべてのがん腫ではなく、国内で罹患数の多い非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなどのがん腫としており、罹患数が少なく比較試験の実施が困難ながん腫では承認申請時に第III相試験成績の提出が求められることはない。ただし、これらの非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなどのがん腫でも、サルベージ治療の対象患者、特定の分子を標的とした分子標的薬などであらかじめ効果が期待できる患者を対象とするなどで対象患者数が特定できることが科学的に妥当と示される場合は承認申請時に第III相試験成績の提出は必須とされない。また、生存期間が長く比較試験により延命効果を確認するのに長期間の観察を必要とするがん腫(術後化学療法など)では、合理的な理由がある場合には一律に全生



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)<sup>2)~4)</sup>。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」<sup>13)</sup>、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」<sup>14)</sup>、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<sup>15)</sup>、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つせん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 Research 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/m<sup>2</sup>, epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> q3w) followed by four cycles of docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> and 12000/mm<sup>3</sup>; neutrophil count  $\geq$ 2000/mm<sup>3</sup>; platelet count  $\geq$ 100000/mm<sup>3</sup>; 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/m<sup>2</sup>, epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup>, and cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) administered intravenously (i.v.) on day 1 every 21 days were followed by four cycles of docetaxel i.v. (75 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> each). Pre-medication consisted of a 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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/m<sup>2</sup> to 75 mg/m<sup>2</sup> and for docetaxel from 75 mg/m<sup>2</sup> to 60 mg/m<sup>2</sup> 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), neutropathy (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].

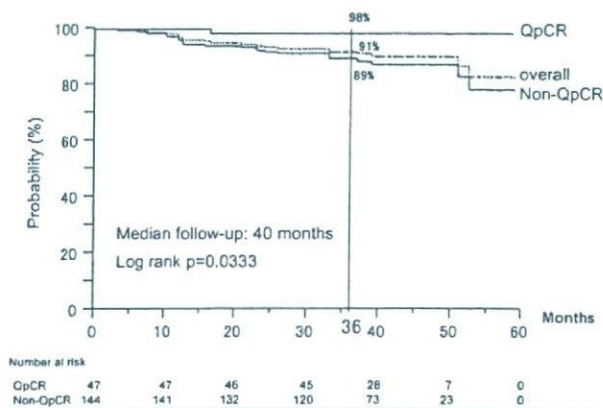
One of the merits of neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer is to decrease the size of the primary tumor in order to allow for BCS. The study protocol did not provide guidelines for breast conservation; therefore, the

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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 adjuvant 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



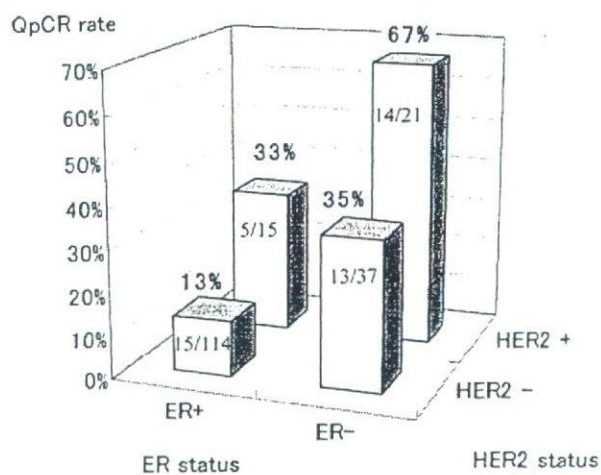
**Fig. 1** Relationship of QpCR and non-QpCR to disease free survival



**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 topoisomerase 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