

図4 当院における腫瘤非触知の乳頭異常分泌症の診断・治療方針

確定診断のついた47例)について感度68%, 特異度96%, 正診率85%であり, EIA法と同等の診断精度を有すると報告している³⁾. しかし, 同じ症例においてEIA法とICGA法との比較をした検討は今回が初めてである. ICGA法の診断能は, 感度100%, 特異度71.4%, 正診率90%であり, EIA法については, 感度92.3%, 特異度71.4%, 正診率85.0%であり, 両者ともほぼ同等の結果が得られた. 2つの測定法は, 乳頭分泌液の性状(膿性, 粘性)や乳管内乳頭腫などの多寡な乳管内成分が一因となって偽陽性を生ずるとされているが, 今回の偽陽性を認めた2症例は, 共に乳腺症を病理診断とする同じ症例であり(図2), 性状も明らかな特徴を認めなかった. また, 西らは, ICGA法について, RIA法により測定されたCEA実量値とのよく相関すると報告されている¹⁰⁾.

当院での乳頭異常分泌の診断・治療シエーマを示すが(図4), 乳頭異常分泌がある場合, MMGや乳腺超音波検査など画像検査に加えて, 分泌液の潜血反応検査, 分泌液細胞診, 分泌液中CEA濃度の測定を施行している. また, 乳腺超音波にて腫瘤像や低エコー域などの異常を確認した場合は体表より穿刺吸引細胞診(FNA)を行う. そして, 分泌液細胞診にて陽性を認めた場合や, FNAにて陽性を認めた場合は, 乳癌に準じた治療をしている. 現在, 乳頭異常分泌症に対するマーカーとして, CEAが臨床応用されているが, その他のマ-

ーカーとしてAngiogenic growth factor (FGF-2, IGFBP-3)やKallikreins (PSA), Her2/neu protein, Urokinase-type plasminogen activator (uPA)などが挙げられ¹²⁾, 今後, さらに診断精度の高いマーカーや測定方法として期待される.

今回, ICGA法による乳頭分泌液中のCEA測定は従来のEIA法による測定と同等の良好な診断精度をもつことが明らかになった. また, EIA法(マンモテック[®])は測定時間が2時間以上と長く, 手技もやや煩雑であるのに対し, ICGA法(ラナムカードCEA[®])は約15分で測定でき, 手技も単純(single-step manipulation)である. したがって外来診療中に施行することが可能であり, 乳頭異常分泌症例の診断, 治療方針決定に有効な方法であると考えられる.

まとめ

イムノクロマトグラフィー(ICGA)法は従来の酵素免疫測定(EIA)法と同等の診断精度であった.

ICGA法はsingle step manipulationにて簡易かつ迅速に測定することが可能であり, 乳頭異常分泌症例の診断, 治療方針決定に有効な方法である.

文献

- 1) Inaji H, Yayoi E, Maelura Y, et al : Carcinoembryonic antigen estimation in nipple discharge as an adjunctive as an adjunctive tool for the diagnosis of early breast cancer. *Cancer* 60 : 3008-3013, 1987

- 2) 稲治英生, 小山博記, 野口眞三郎, 他: 乳頭分泌液中CEA. *臨床検査* 39: 1267-1271, 1995
- 3) 西 敏夫, 弥生恵司, 古妻嘉一, 他: イムノクロマトグラフィー法による乳頭分泌液中CEA測定. *日本乳癌健診学会雑誌* 12: 114-118, 2003
- 4) 弥生恵司, 稲治英生, 森武貞, 他: 乳頭異常分泌と無腫瘍性乳癌. *乳癌の臨床* 3: 141-146, 1988
- 5) 野村長久, 園尾博司, 紅林淳一, 他: 乳頭異常分泌の検討. *日本乳癌健診学会雑誌* 12: 271-276, 2003
- 6) Kuhajda FP, Offutt LE, Mendelsohn G: The distribution of carcinoembryonic antigen in breast carcinoma. Diagnostic and prognostic implications. *Cancer* 52 (7): 1257-1264, 1983
- 7) 弥生恵司, 古川順康, 関本貢嗣, 他: 乳癌の早期診断; 乳頭異常分泌症例の診断. *癌と化学療法* 21: 133-139, 1994
- 8) Mori T, Inaji H, Koyama H, et al: Evaluation of microdot-immunobinding assay for carcinoembryonic antigen determination in nipple discharge in early breast cancer: results of a multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 22: 371-376, 1992
- 9) Yashuang Zhao, Sigitas J, Verselis, et al: Nipple Fluid Carcinoembryonic Antigen and Prostate-Specific Antigen in Cancer-Bearing and Tumor-Free Breasts. *Journal of Clinical Oncology* 19 (5): 1462-1467, 2001
- 10) 西 敏夫, 弥生恵司, 古妻嘉一, 他: 乳頭分泌液中CEA測定の新しいimmunochromatographic assay法の検討. *乳癌の臨床* 16: 542-543, 2001
- 11) Nakahara H, Namba K, Fukami A, et al: Three-dimensional MR imaging of mammographically detected suspicious microcalcifications. *Breast Cancer* 8 (2): 116-124, 2001
- 12) R Sascha Dua, Clare M Isacke, Gerald P H Gui: The Intraductal Approach to Breast Cancer Biomarker Discovery. *Journal of Clinical Oncology* 24 (7): 1209-1216, 2006

Current Organ Topics:	Breast and Endocrine Tumor 乳癌（原発性乳癌） Ⅲ. 乳癌治療における最近の進歩 —個別化治療への挑戦 増田 慎三（国立病院機構大阪医療センター外科）
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(13):2228-2235, December, 2007]

乳癌治療は、その局所のコントロールを目指す、手術療法、放射線療法と、全身療法としての薬物療法に大別される。浸潤癌は比較的早期の段階から全身転移を起こしやすい性格、つまり全身病の概念が浸透したことから、薬物療法の重要性が高まってきた。癌の診断・治療全般に関する考え方も、従来の経験則に基づく方針決定から、EBMつまりエビデンスに基づく方針決定の重要性が認識されるようになった。日本乳癌学会でも診断治療ガイドライン¹⁻⁵⁾が、薬物療法・外科療法・放射線療法・検診診断・疫学予防の5分冊として2004~2005年に発刊され、EBMに基づく乳癌診療という体系は確立してきた。

薬物療法は、内分泌療法、化学療法、分子標的治療に大別されるが、各分野で新薬の開発が進み、海外の大規模臨床試験結果（エビデンス）の導入などにより、治療成績の向上とQOLにも考慮した治療戦略が構築される。近年は「個別化治療」の実地臨床への導入をめざし、分子生物学を基盤とする Translational research が注目されている。

乳癌の治療はここ10数年で大きく変遷した。私もちょうど外科医から乳腺専門医への道を歩み始めて同じくらいの期間になるが、まさに日々新しい情報に更新され、ふと気づくとあれっ？ と感じるくらい早いスピードである。本稿では周術期治療として手術および薬物療法を中心に最近の進歩と今後の展望に触れ、その大きな変遷の流れを実感していただければ幸いである。

1. 手術療法の進歩

1990年代から徐々にわが国でも広まった乳房温存手術は、日本乳癌学会の手術統計によると、2005年には乳房切除術の割合を抜いて50%以上になった。当初は、腫瘍径が2~3cm以下で石灰化などの乳管内進展がないことなど限定された条件下で開始されたが、徐々に適応は拡大され、近年は後述の術前薬物療法によりさらに実施割合は増加傾向にある。当院における2006年度の乳房温存率は75%である。乳房温存手術の増加の背景にはもちろんマンモグラフィ検診を中心とする検診制度の確立と女性の乳房健康への関心の高まりから、早期癌の発見率が増加していることも要因である。

術式を考慮する際に、重要な点は、癌の組織型と広がり診断である。乳管内にとどまる非浸潤癌は、確実な切除で100%の救命が保証されることから、局所コントロールがポイントである。一方、全身病の性格を有する浸潤癌の場合は、より薬物療法のウェイトが増す。つまり、診断の際に、非浸潤癌か浸潤癌かの判別が、個別化治療の第1歩である。マンモグラフィやエコーなどの画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による病理診断が必要であろう。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除が保証できればよいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を無理に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。腹直筋・広背筋などの筋皮弁を用いる方法、シリコンバックなどの人工物を用いる方法など、形成外科手技も進歩した。さらにまだ十分とはいえないものの再建術に対する保険適応も承認されたことは喜ばしいことである。

浸潤癌の場合は、その性質により、全身に広がった微小転移巣のコントロールと局所コントロールの優先度を考察の上、前者が優位な際にはより縮小した手術が考慮されうる。乳房温存手術は、温存乳房への放射線治療の併用によりその適応も広がった。最大限の局所コントロールには断端陰性の手術が望ましいが、若干の乳管内進展巣の遺残は許容しつつ整容性をめざすこともオプションとされる流れもある。また、術前薬物療法や放射線治療の適応により、その有効例では手術省略の選択も期待される。集束超音波やマイクロ波による凝固療法などさらに手術縮小化への挑戦がなされている。

腋窩リンパ節に対するアプローチも縮小化へ進んでいる。センチネルリンパ節の評価による個別化治療が導入された。腫瘍周囲もしくは乳輪下に注入した色素もしくはアイソトープの併用法でそれらが最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節（SLN）と定義する。平均2個前後のSLNが同定される。SLNが転移陰性であれば腋窩郭清を省略可能であることが実証され、わが国でも各施設のfeasibility studyの後、実地臨床に広まった。しかし、その同定法が保険未承認であること、術中診断および術後診断の方法の統一化が難しいこと、さらに微

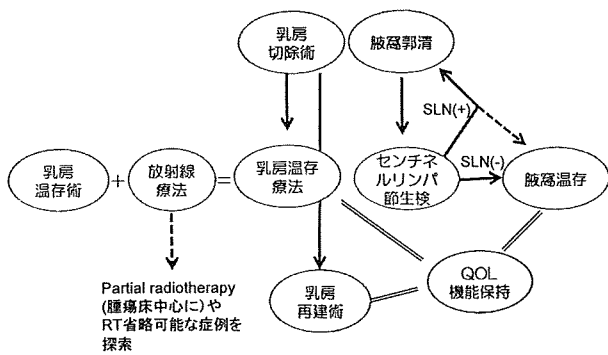


図1 乳癌局所療法の進歩
 ----> は今後の一つの展開の方向性を示す

小転移 (特に pN0i+) の意義に解釈の幅があることなどから、まだまだ解決すべき課題はある。術前薬物療法が広まってくると、特にそれにより N+ から N0 へ down staging ができた際のセンチネルリンパ節生検が許容されるか否か、またその実施時期の最適化などの課題にも直面している。さらに、SLN が転移陽性であっても、定型的なレベル II ~ III までの腋窩郭清を本当に必要とするのか否か、いずれにせよ腋窩郭清を縮小化し、術後の浮腫や関節可動域制限、知覚異常などの障害を最小限に抑え、QOL に十分に配慮する時代になってきた。この背景には、浸潤癌の多くは全身病という概念、さらに薬物療法の進歩があげられる。

局所療法としての手術・放射線治療の現状と今後を図1に示す。

2. 乳癌の薬物療法

乳癌 (浸潤癌) からの救命を最大限に求めるには、エビデンスに基づいた治療戦略が重要である。乳癌治療の中心を担う薬物療法の内容を決定する際、乳癌専門医が参考にするガイドラインとして、① St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾、② NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline、③ 乳癌診療ガイドライン (日本乳癌学会編) ④ Adjuvant! Online などがある。多くの臨床試験結果から導かれるエビデンスに基づき、再発リスクを分類し、そのリスクに適した治療法が示される。最終的な治療法決定においては、患者の価値観や希望、医療機関の診療体制なども勘案されるが、ガイドラインに示された治療法は少なくとも標準治療としての目標レベルであると考えてもよい。St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾におけるリスク分類とその推奨治療を表1、2に示す。従来、リンパ節転移の有無などから評価される「再発リスク分類」に基づく考え方が主流であったが、多くの国際会議などでは、ホルモン感受性 (ER) と HER2 status による Target therapy の適応をまず考えること、さらに化学療法についてもその感受性を考慮する重要性が認識され、

まさに個別化治療への挑戦の時代になった。それゆえに、癌の病理診断の精度はとても重要である。癌の組織型、脈管侵襲 (ly/v) の有無、histological grade、リンパ節転移の有無 (n)、ER/PgR、HER2 の評価は必須の項目である。標本のホルマリン固定の状況などがこれらの結果に影響することがあるため、正確な病理診断には外科医の丁寧な標本の取り扱いが必須である。

1) 内分泌療法の最新情報 (図2)

女性ホルモン環境により、閉経前と後では薬剤選択が異なる。閉経前では、卵巣機能抑制 (LH-RH analog) と ER ブロック (Tamoxifen: TAM) が標準である。治療期間は、5年間の TAM と 2~3年間の LH-RH analog が標準である。しかし、St. Gallen Consensus meeting 2007 のパネリストの約3割は、LH-RH analog を5年間使用することに賛同している。これは閉経後の内分泌療法の期間が5年以上の extended therapy に優位な結果が得たこと、ホルモン感受性乳癌の場合は、術後5年以降も年次再発リスクが比較的高い状態で継続することが背景にある。

閉経後では、Anastrozole, Letrozole, Exemestane に代表される第3世代の Aromatase 阻害剤 (AIs) の開発により、従来の標準とされた TAM から、AIs へシフトした。TAM との比較試験が行われ、各試験で AI の優位性が証明されつつある。Adjuvant setting では、ATAC 試験や⁷⁾ BIG1-98 試験⁸⁾ で Anastrozole, Letrozole が TAM よりも優れることが証明された。Exemestane も TAM からの switching の位置づけで、IES 試験が実施され、全生存率の差でもって有意な結果が得られている⁹⁾。

MA17 試験では、TAM5年で終了するよりも、TAM5年後に Letrozole 5年投与を追加することで有意に再発リスクの軽減を証明できた¹⁰⁾。つまり、ホルモン感受性乳癌の場合、可能な限り再発を抑制しようと考え、術後内分泌療法は5年から10年、もしくはそれ以上の時代に突入したといっても過言ではない。ホルモン感受性乳癌は高血圧や糖尿病と同様に「慢性病」とコメントする専門医もいる。

閉経後乳癌で10年間の内分泌療法をプランニングする際、AIs を単に5年から10年に延ばすのか、いかにして TAM などの SERM 系の薬剤を使うのか、AIs の中でも非ステロイド型 (Anastrozole, Letrozole) とステロイド型 (Exemestane) を使い分けるのがいいのか、今われわれが直面する課題である。3剤の AIs の使い分けも悩ましい点であるが、基本的にはその治療効果には大差がないとみる。色々なサブグループ解析が報告されるも、決定的なものはないのが現状で、各臨床試験の結果

表 1 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌のリスク分類

リスク分類	癌および宿主の状態
Low risk	N0 で以下の条件をすべて満たす場合 pT ≤ 2 cm (size of the invasive component) Grade 1 extensive peritumoral vascular invasion (-) ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-) 35 歳以上
Intermediate risk	N0 で以下の条件をひとつでも満たす場合 pT > 2 cm (size of the invasive component) Grade 2-3 extensive peritumoral vascular invasion ER (-)/PgR (-) HER2 (+) 35 歳未満 N (+), 1-3 個で ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-)
High risk	N (+), 1-3 個で ER (-) PgR (-) . . . いわゆる triple negative N (+), 1-3 個で HER2 (+) N (+), 4 個以上

文献 6) を改編

表 2 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌治療法決定の原則

	内分泌療法 高感受性	内分泌療法 感受性が不完全 "Incompletely"	内分泌療法 感受性なし
HER2 (-)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法 の追加を考慮)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法 の追加を考慮)	化学療法
HER2 (+)	内分泌療法 +Trastuzumab*2 +化学療法	内分泌療法 +Trastuzumab*2 +化学療法	Trastuzumab*2 +化学療法

*1: Low risk でホルモン感受性がある場合、同側ならびに対側乳癌の予防、DICS にも効果が期待されるので、内分泌療法は検討すべき

*2: 1 cm 以下で n0 の場合は、Trastuzumab は投与しないのがコンセンサス

文献 6) を改編

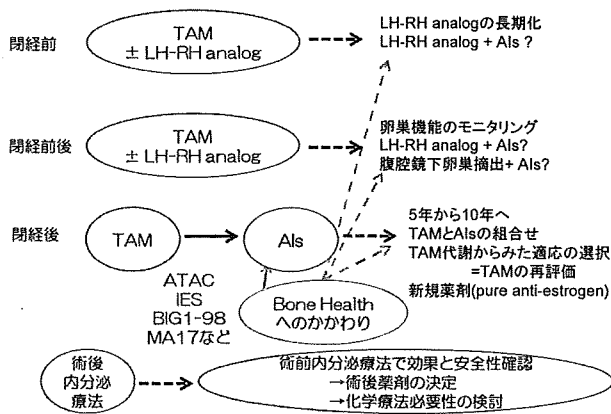


図 2 乳癌内分泌療法の進歩

Als: Aromatase inhibitor

----> は今後の一つの展開の方向性を示す

をどの方向からアプローチするかで、たとえば5年の長期成績の出ている Anastrozole に安全性を求めるか、基礎的に E2 レベルを最も低下させる Letrozole に有効性を求めるかなど、様々な視点から考察されようが、少なくとも各施設内では統一した治療方針の策定が望まれる。

LH-RH analog や AIs 使用の長期化に伴い、乳腺専門医は骨健康にも配慮する必要性がでてきた。ASCO ガイドラインやわが国の乳癌診療ガイドラインでも、AIs 使用中には定期的な骨塩量のモニタリングが必要とされる。当院では、内分泌治療の開始前とその後1年に1回の骨塩量測定を実施している。AIs 選択の際には、骨量減少症 (-2.5 ≤ T score < -1.0) や骨粗鬆症 (T < -2.5) の場合には、Exemestane の男性ホルモン様作用による

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¹¹⁾。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¹²⁾。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/m², E: epirubicin 100 mg/m², C: cyclophosphamide 500 mg/m²) 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¹³⁾。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

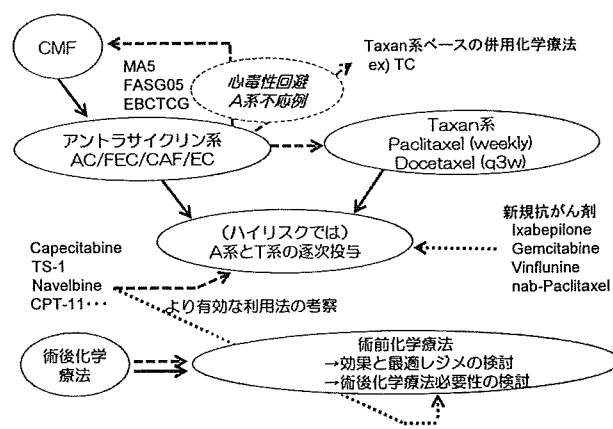


図3 乳癌化学療法法の進歩
は今後の一つの展開の方向性を示す

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¹⁴⁾。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の感受性が知りえない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系につぐ薬剤として, 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でコントロール可能なことを経験した。Capecitabine

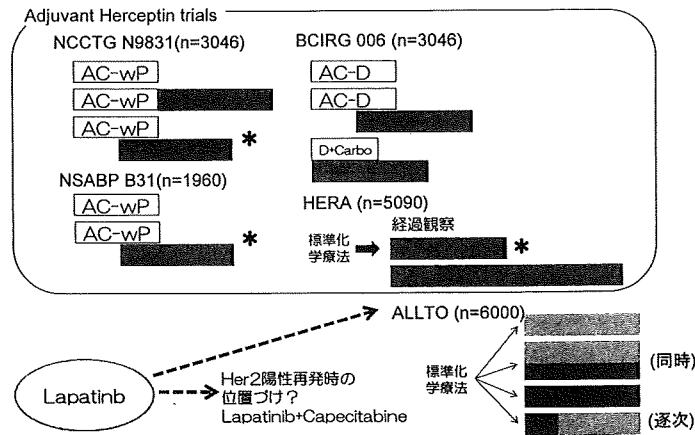


図 4 HER2 分子標的薬の最新臨床試験と今後
* 印の投与パターンの有効性が実証され、Taxan との併用か、
化学療法後の逐次投与が推奨されると考える
■ Herceptin 1year ▨ Lapatinib 1year

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^{15,16)}, 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。

今後とも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途中である。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¹⁷⁾。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¹⁸⁾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¹⁹⁾。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²⁰⁾、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²¹⁾。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²²⁾。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²³⁾。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 年治療の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リ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。

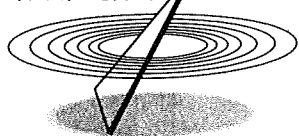
文 献

- 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, Martion 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).

乳がん治療の現状と展望 — 個別化治療をめざして

診断の指針 治療の指針 *Current status and future of breast cancer treatment*



増田 慎三
MASUDA Norikazu

乳癌治療はここ10数年で大きく変遷した。手術は胸筋温存乳房切除から乳房温存手術へ、さらに腋窩リンパ節郭清もセンチネルリンパ節概念の導入により、腋窩温化が図られている。その背景には、浸潤癌は比較的早期の段階から全身転移を起こしやすい性格、つまり全身病の概念が浸透したこと、薬物療法の進歩がある。薬物療法は、内分泌療法、化学療法、分子標的治療に大別されるが、各分野で新薬の開発が進み、海外の大規模臨床試験結果(エビデンス)の導入などにより、治療成績の向上とQOLにも考慮した治療戦略が構築される。近年は「個別化治療」の实地臨床への導入をめざし、分子生物学を基盤とする Translational research が注目されている。

1. 手術＝局所療法における個別化治療

乳管内にとどまる非浸潤癌は、確実な切除で100%の救命が保証されることから、局所コントロールがポイントである。一方、全身病の性格を有する浸潤癌の場合は、より薬物療法のウエイトが増す。つまり、診断の際に、非浸潤癌か浸潤癌かの判別が、個別化治療の第1歩である。画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による組織診断が要求されることもある。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除ができればいいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を無理に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。今後、浸潤癌の場合は、術前薬物療法や放射線治療により、その有効例では手術省略の選択も期待される。

腋窩手術にも、センチネルリンパ節の評価による個別化治療が導入された。センチネルリンパ節で転移陰性であれば腋窩郭清省略が实地臨床で広まった。さらにセンチネル陽性であっても、郭清を縮小化する流れもあり、腋窩コントロールに関しては薬物療法の進歩ゆえに今後ますます混沌とすることが予想される。

2. 乳癌の薬物療法

手術や放射線治療による局所コントロールも大切ではあるが、まさしく薬物療法が乳癌治療の中心を担い、その進歩が欧米の乳癌死の減少をもたらしているといっても過言ではない。薬物療法の決定には、従来、リンパ節転移の有無などから評価される「再発リスク分類」に基づく考え方が主流であった。一方、ホルモン感受性(ER)とHER2 statusによるTarget therapyの適応をまず考えること、さらに化学療法についてはその感受性を考慮した決定が、最近では望まれている。

1) 内分泌療法

女性ホルモン環境により、閉経前と後では薬剤選択が異なる。閉経前では、卵巣機能抑制(LH-RH analog)とERブロック(Tamoxifen: TAM)が標準である。閉経後では、Aromatase 阻害剤(AIs)の開発により、従来の標準とされたTAMから、AIsへシフトした。アリミデックス、フェマール、アロマシンの3剤が使用される。これらの至適投与期間は、現在5年間とされるが、ホルモン感受性乳癌の年次別再発リスクと考慮すると、術後2～3年にピークはあるものの、5以降も一定のリスクが継続することから、内分泌療法の期間は10年の長期を考慮した治療プランが重要となってきた。とくに閉経後の場合、AIsを単に10年にするのか、TAMをいかにその10年の中に組み入れるか、骨や心血管系への影響も考慮しつつ、解決する必要がある。

2) 化学療法

基本はAnthracycline系(A)とTaxan系(T)の2本柱である。CMFとの比較から優位性が証明され、A系レジメ(AC/CE/FEC/CAFなど)が標準である。T系薬剤(Paclitaxel: P, Docetaxel: D)の開発により、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。一方A系の晩期毒性として心毒性は重要な点で、A系を回避できる症例群の選別が課題である。HER2陽性乳癌はA系感受性が高く、topo II増幅の有無が

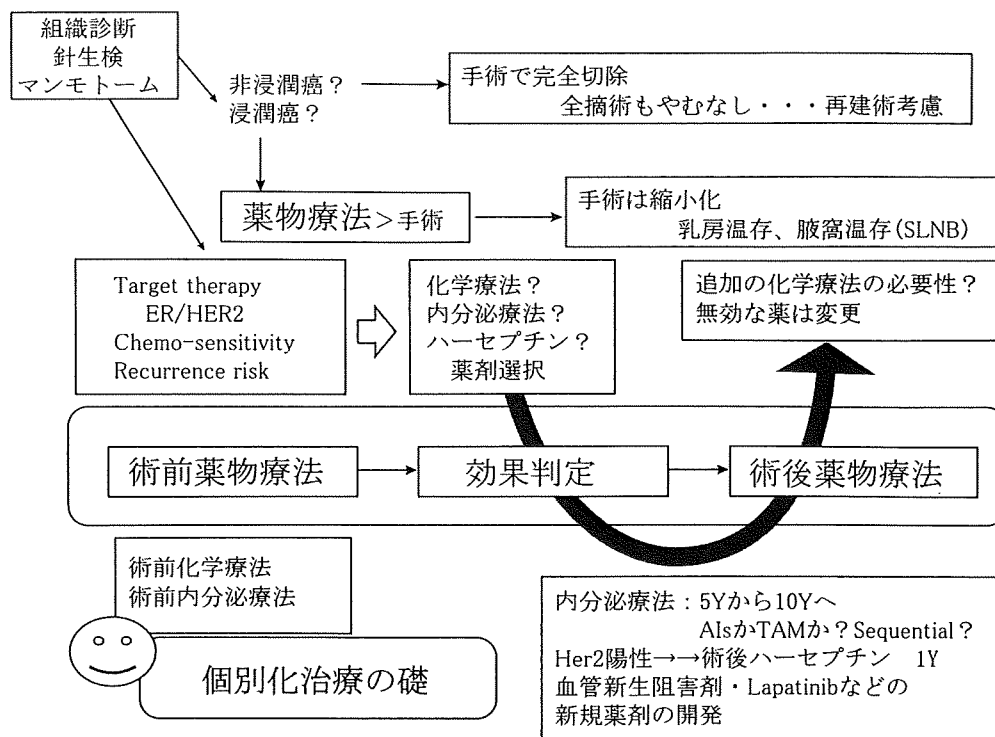


図1 乳癌治療の現状と展望

A系選択の個別化につながるとの報告もあり今後期待される。4コースの比較で Docetaxel + Cyclophosphamide (DC) が AC に勝るとの報告があるが、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。T系の標準投与方法に関しては、Dは q3weeks, Pは weekly 投与が有効である。他にナベルピン, Xeloda, TS-1, カンプトなどの薬剤が使用可能で、今後も新規抗がん剤として、Ixabepilone, Gemcitabine, Vinflinine, Abraxane (Nab-paclitaxel) などが治験進行中もしくは計画中である。

3) 分子標的治療

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起こした。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。HERA study などの大規模臨床試験結果から、周術期における 1 年間の H 上乗せ効果も証明され、今秋には保険認可される予定である。術前の薬物療法で約 60~70% の症例で pCR が得られることから、今後の画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別されたい。予後の延長により、HER2乳癌では脳転移へのマネージメントが重要になってきた。

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 との併用で今春 FDA にも認可され、現在最も臨床応用に近い。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。

従来予後不良因子とされた HER2発現が、これらの薬剤の開発により、現在のところ最も薬物療法の効果が得られやすいマーカーといっても過言でない。また単に H の選択基準のみならず、A系抗がん剤の選択基準としての意義も深く、この発現を正確に診断することは個別化治療には必須である。

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。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。血管新生阻害剤として Sunitinib, Axitinib など多くの薬剤が開発競争されている。

3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

手術で切除した癌組織の性格診断を元に、術後、再発抑制を目的に薬物療法を決定するのが一般的である。St. Gallen リスク分類, NCCN ガイドライン, Adjuvant! Online などが参考になる。しかし、最近、乳房温存や pCR, 薬剤感受性把握などを目的に術前化学療法の概念が広まってきた。FEC → Taxan が基

本レジメで、化学療法の効果期待されやすい症例とそうでない群が徐々に解明され、まさ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礎となるのが術前薬物療法である。同時に gene profiling などの translational research との融合からより精度の高い個別化治療の実現が期待される。

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。

4. Translational Research (TR) との融合

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、その代表的なのは Oncotype DX と MammaPrint 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、化学療法不要群を見極める。Mamma Print も同様に70遺伝子の発現パターン解析から、再発リスクを予想する。Mindact Trial でそのリスクに応じて、化学療法と内分泌療法の必要性を検証するとともに、その適正レジメも比較検討するデザインで臨床試験が進んでいる。

ま と め

乳癌を一律に治療する時代は終わった。ER による内分泌療法そのものが個別化治療でもあるが、HER2 などの target に対する分子標的薬の開発、各抗がん剤の効果予測因子の探求など TR のますますの進歩により、乳がん治療はまさしく「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。「乳癌と確定、即、手術」という時代も終焉を迎えそうである。色々な治療 modality の意義を理解し、癌の性格診断を元に、総合的に治療戦略を立てることが重要で、それは「乳腺専門医」にのみ、成し得る技である。

From the Department of Medicine, Hamamatsu Oncology Center; Atami Hospital, International University of Health and Welfare; Department of Surgery, Shizuoka General Hospital, Shizuoka; Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata; Department of Surgery, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center Hospital, Ehime; Department of Surgery, Tokai University School of Medicine, Kanagawa; Breast Center, Mita Hospital, International University of Health and Welfare; Department of Breast Cancer, Tokyo Medical University Hospital; Department of Breast Pathology, The Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research; Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Tokyo, Tokyo; Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi; Department of Health Science, Ritsumeikan University School of Engineering, Kyoto; Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School, Okayama; and the Department of Basic Pathology, National of Defense Medical College, Saitama.

Submitted June 2, 2008; accepted November 10, 2008; published online ahead of print at www.jco.org on February 9, 2009.

Supported by the Japan Health Sciences Foundation and by Taiho Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan. The National Surgical Adjuvant Study Group received governmental research grants from the Ministry of Health and Welfare in 1995 and 1996; and the N-SAS-BC 01 trial was financially supported by Taiho Pharmaceutical Co, Ltd.

Presented in part at the 43rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 12-16, 2007, Chicago, IL.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical Trials repository link available on JCO.org.

Corresponding author: Toru Watanabe, MD, PhD, Department of Medicine, Hamamatsu Oncology Center, 3-6-13 Chuo, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka, 430-0929, Japan; e-mail: twatanab@oncologian.com.

The Appendix is included in the full-text version of this article, available online at www.jco.org. It is not included in the PDF version (via Adobe® Reader®).

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2709-1368/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.18.3939

Oral Uracil and Tegafur Compared With Classic Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil As Postoperative Chemotherapy in Patients With Node-Negative, High-Risk Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer 01 Trial

Toru Watanabe, Muneaki Sano, Shigemitsu Takashima, Tomoki Kitaya, Yutaka Tokuda, Masataka Yoshimoto, Norio Kohno, Kazuhiko Nakagami, Hiroji Iwata, Kojiro Shimozuma, Hiroshi Sonoo, Hitoshi Tsuda, Goi Sakamoto, and Yasuo Ohashi

A B S T R A C T

Purpose

The primary aim of this study was to compare the effectiveness of oral uracil-tegafur (UFT) with that of classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) given as postoperative adjuvant treatment to women with node-negative, high-risk breast cancer.

Patients and Methods

Women with node-negative, high-risk breast cancer were randomly assigned to receive either 2 years of UFT or six cycles of CMF after surgery. The primary end point was relapse-free survival (RFS). Overall survival (OS), toxicity, and quality of life (QOL) were secondary end points. The hypothesis was that UFT was not inferior to CMF in terms of RFS.

Results

Between October 1996 and April 2001, a total of 733 patients were randomly assigned to receive either treatment. The median follow-up time was 6.2 years. The RFS rates at 5 years were 88.0% in the CMF arm and 87.8% in the UFT arm. OS rates were 96.0% and 96.2%, respectively. The hazard ratios of the UFT arm relative to the CMF arm were 0.98 for RFS (95% CI, 0.66 to 1.45; $P = .92$) and 0.81 for OS (95% CI, 0.44 to 1.48; $P = .49$). The toxicity profiles differed between the two groups. The QOL scores were better for patients given UFT than those given CMF.

Conclusion

RFS and OS with oral UFT were similar to those with classical CMF. Given the higher QOL scores, oral UFT is a promising alternative to CMF for postoperative adjuvant chemotherapy in women with node-negative, high-risk breast cancer.

J Clin Oncol 27:1368-1374. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Postoperative systemic chemotherapy is used to prevent recurrence in increasing numbers of women with early-stage breast cancer.¹ Ideally, the treatment of choice for a given patient should be based on reliable scientific evidence. At present, however, chemotherapeutic regimens used in this setting are geographically heterogeneous² (ie, the selection of a regimen depends to a large extent on the culture, market situation, and region or country where patients are treated). Oral fluoropyrimidines, such as uracil-tegafur (UFT), have been widely used in Japan as postoperative chemotherapy for breast, gastric, and colorectal cancers, mainly because of the ease of administration. UFT has been shown to be

effective against various types of metastatic solid tumors since the 1980s to 1990s.³

In a postoperative settings, randomized controlled trials have been conducted to compare surgery alone with surgery followed by UFT, given orally for 1 to 2 years, in patients with non-small-cell lung cancer,⁴ gastric cancer,⁵ and rectal cancer.⁶ The results of these Japanese trials unequivocally demonstrated that UFT improves overall survival (OS). The National Surgical Adjuvant Bowel Project (NSABP) also evaluated the efficacy of UFT in a randomized controlled trial (protocol C06) comparing intravenous fluorouracil and leucovorin with oral UFT and leucovorin in postoperative patients with stage II or III colon cancer.⁷ In terms of survival, UFT plus leucovorin was shown to be not

inferior to fluorouracil plus leucovorin. In metastatic breast cancer, the rate of response to UFT ranges from 32% to 39%.^{3,8} Adjuvant therapy with UFT reduced the postoperative risk of recurrence by 21% to 35%.^{9,10} These clinical effects of UFT in breast cancer are comparable to those achieved with the classical combination of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF).¹¹ Oral anticancer drugs, such as UFT, may offer benefits in terms of convenience, ease of administration, and compliance. Moreover, most patients prefer oral therapy.¹² These facts prompted us to conduct the N-SAS BC 01 (this) trial to compare six cycles of classical CMF with 2 years of oral UFT in women with node-negative, high-risk breast cancer.

PATIENTS AND METHODS

Patient Eligibility

Eligible patients had surgically removed stage I to IIIA breast cancer, a negative surgical margins, histologically confirmed invasive ductal carcinoma with a nuclear grade of 2 or 3, invasive lobular carcinoma, or carcinoma with metaplasia (squamous type, spindle-cell type, or cartilaginous and osseous type), and negative axillary lymph node metastasis. A validated nuclear grading system^{13,14} based on nuclear atypia and mitotic counts was used in this study. Eligibility also required age between 18 and 75 years, a performance status of 0 or 1, and adequate organ function as follows; WBC count, at least 4,000/mm³; platelets, at least 100,000/mm³; total bilirubin, lower than the upper limit of normal; AST and ALT, no more than 2.5 times the upper limit of normal; and serum creatinine, lower than the upper limit of normal. Patients were excluded from the study if they were male, or had bilateral breast cancer, inflammatory breast cancer, breast cancer while they were pregnant or nursing, or other malignancies. The study was approved by the institutional review board at each institution enrolling patients, and all patients were required to provide written informed consent before registration in the study.

Study Design and Treatment

Patients were randomly assigned to treatment with either CMF for six cycles or oral UFT for 2 years (Fig 1). Random assignment was mandated within 12 weeks after surgery and was performed over the telephone at the NSAS data center using a minimization method. Random assignment was performed centrally. Treatment was allocated using the method of minimization over six stratification factors: tumor size (< 3.0 or ≥ 3.0 cm), age (< 50 or ≥ 50 years), hormone receptor status (both estrogen receptor- and progesterone receptor-negative or others), surgical procedure (breast-conserving

surgery or mastectomy), whether they received postoperative radiotherapy, and institution. The CMF regimen was modified classical type: each cycle (28 days) consisted of 100 mg/d cyclophosphamide given orally on days 1 to 14 followed by a 14-day rest, 40 mg/m² methotrexate given intravenously on days 1 and 8, and 500 mg/m² fluorouracil given intravenously on days 1 and 8. The UFT arm consisted 300 mg/m²/d UFT orally for 2 years. Patients whose tumors were positive for estrogen receptors, progesterone receptors, or both received tamoxifen for 5 years in both arms. Adverse events were graded according to the toxicity criteria of the Japan Clinical Oncology Group.¹⁵ All eligible patients, patients with recurrence, and patients who died were reviewed by the Central Review Committee for the Safety and Efficacy of NSAS.

Assessment of Quality of Life

Quality of life (QOL) was evaluated with the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Breast 23 (EORTC QLQ-C30/B23)¹⁶ and Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B).¹⁷ QOL was assessed at baseline and 1, 4, 12, and 27 months after the start of treatment to examine the impact of the two types of chemotherapy on QOL.

Statistical Considerations

The primary end point was relapse-free survival (RFS), defined as the period from the date of random assignment to the date of the last confirmation of no recurrence (ie, ipsilateral breast cancer recurrence, local recurrence, and contralateral breast cancer), the diagnosis of a second cancer, or death from any cause, whichever came first. Secondary end points included overall survival, defined as the period from the date of random assignment until the date of death from any cause. A Cox proportional hazards model was used to calculate the hazard ratio and to explore the relationship between survival and the stratification factors, excluding institution.

At the time of study planning, the efficacy of postoperative classical CMF and oral UFT in patients with breast cancer was controversial in Japan, characterized by a state of "clinical equipoise".¹⁸ To design a randomized comparison of the two treatments, we conducted a structured survey among 78 NSAS investigators to determine clinically acceptable ranges of for the efficacy of UFT in terms of RFS as compared with CMF. The results indicated that a hazard ratio of between 0.77 and 1.30 for recurrence in the UFT arm as compared with that in the CMF arm would be acceptable given the milder adverse events associated with UFT. Therefore, if the upper boundary of the 95% CI of the hazard ratio for RFS in the UFT group relative to that in the CMF group did not exceed 1.30, UFT was considered not inferior to CMF. To maintain an α error of .05 and a β error of .20, the required size of the sample in each treatment group was a total of 1,300 patients (370 events), scheduled to be enrolled within 3 years. After the start of enrollment, however, an advocacy group launched a campaign, insisting that the trial should be terminated because CMF is the established standard regimen and therefore should not be compared with UFT.¹⁹ They finally stopped their campaign, but it influenced the trial and resulted in lower than expected enrollment. The enrollment period was extended to 4 years 6 months. However, the percentage of patients who gave informed consent at the participating centers was lower than anticipated. Therefore, the number of actually enrolled patients in this study was about half of the originally planned number of patients. A further extension of the enrollment period would have been required to reach the planned number of patients. However, at the time when this study was initiated (in 1996), CMF was the only standard regimen of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer in Japan. A meta-analysis by the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group in 1998¹¹ reported that anthracycline-based regimens were superior to CMF in terms of inhibition of recurrence. Doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and various other regimens thus became more popular, making it difficult to enroll further patients in a clinical trial in which only CMF was used as the control arm. The Central Review Committee for the Safety and Efficacy of NSAS therefore decided not to prolong the enrollment period.

Patients will be followed up until the total combined number of events in the treatment arms reaches 370 which was the required number of events, and the final analysis will be performed. However, as Korn et al^{19a} proposed, it is

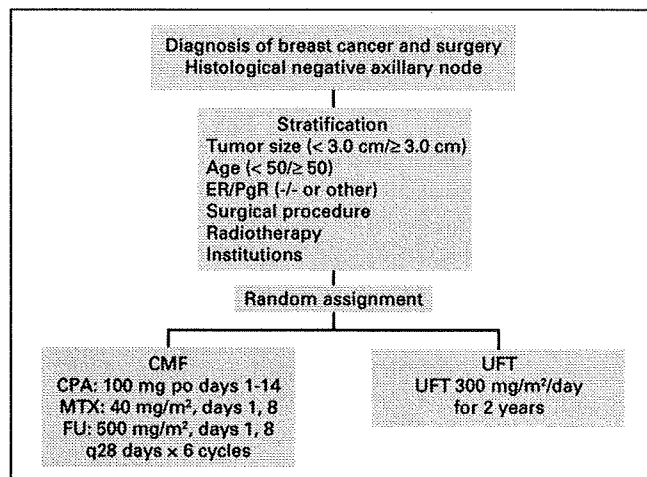


Fig 1. Schema of trial design. ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; UFT, uracil and tegafur; CPA, cyclophosphamide; MTX, methotrexate.

acceptable to report the early results of randomized clinical trials of noninferiority for which treatment has been completed in both arms but in which a longer period of time is required for data evaluation, provided that the study treatments are already widely used in the community. Both classical CMF and oral UFT are already widely used in Japan, all patients were followed up for at least 5 years, and the other conditions for the early release of the results were satisfied. We therefore decided to report the preliminary results of this study.

All analyses were performed with the SAS statistical software package (version 8.2, SAS Institute, Cary, NC). Differences between the groups in the frequency of adverse events and demographic characteristics were compared using the χ^2 test, Fisher's exact test, and U-test. The statistical significance of differences in QOL scores was tested by repeated-measures analysis of covariance. The proportional hazard model + regression (PHREG) procedure in the SAS software package was used to estimate hazard ratios. RFS and OS were estimated according to the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. All *P* values were calculated by two-sided tests. The significance level was set at 5% for all tests of main effects, and 10% for all tests of interaction or heterogeneity.

RESULTS

Patient Characteristics

Between October 1996 and April 2001, 733 patients were enrolled at 47 participating clinical sites in Japan and were randomly assigned to receive CMF or UFT (Fig 2). Among the 366 patients assigned to the CMF arm, two patients were found to be ineligible. Among 367 patients assigned to the UFT arm, one patient withdrew before beginning treatment, and five were ineligible. In both treatment groups, a total of nine patients did not receive the allocated study medication and were excluded. Thus, the response to treatment was assessed in 707 patients, 355 assigned to CMF and 352 to UFT.

The characteristics of the patients are listed in Table 1. There were no significant imbalances in the randomization; 58% were postmenopausal, about half of the patients had tumors measuring more than 2 cm, and 62% had tumors positive for either estrogen or progesterone receptors or both. Approximately one third of the patients had received breast-conserving surgery.

Treatment Compliance

Compliance was calculated on the basis of the number of patients who actually received treatment and the number of patients who were

Characteristic	UFT (n = 352)		CMF (n = 355)		<i>P</i>
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Average age, years	52.9		53.2		
Range	32-75		32-74		.67
< 50	128	36.4	128	36.1	.94
≥ 50	224	63.6	227	63.9	
Histological classification					
Invasive ductal carcinoma	318	90.3	332	93.5	.25
Invasive lobular carcinoma	25	7.1	20	5.6	
Carcinoma with metaplasia	8	2.3	3	0.8	
Other*	1	0.3	0	0	
TNM primary tumor stage and size classification					
T1 (≤ 2 cm)	155	44.0	136	38.3	.34
T2 (> 2 cm, ≤ 5 cm)	182	51.7	200	56.3	
T3 (> 5 cm)	15	4.3	18	5.1	
TX	0	0	1	0.3	
Menopausal status					
Premenopausal	147	41.8	151	42.5	.88
Postmenopausal	205	58.2	204	57.5	
Hormone receptor					
Positive (ER and/or PgR)	218	61.9	219	61.7	1.00
Negative (ER and PgR)	134	38.1	136	38.3	
Surgery					
Breast conservation	112	31.8	111	31.3	.94
Radiotherapy: Yes	83	74.1	80	72.1	
Radiotherapy: No	29	25.9	31	27.9	
Mastectomy	240	68.2	244	68.7	
Radiotherapy: Yes	1	0.4	1	0.4	
Radiotherapy: No	239	99.6	243	99.6	
Nuclear grade†					
II	103	32.4	103	31.0	.71
III	215	67.6	229	69.0	

Abbreviations: ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; UFT, uracil and tegafur; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil.
*Mucinous carcinoma, with papillary tubular and spindle cell components (nuclear grade 2).
†Invasive ductal carcinoma.

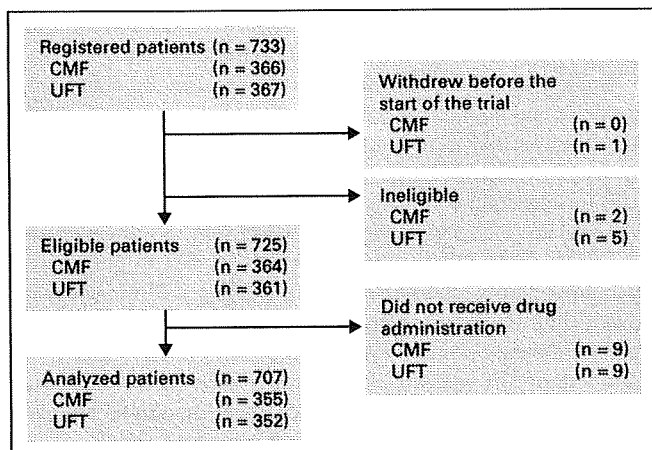


Fig 2. CONSORT Diagram. UFT, uracil and tegafur; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil.

assigned to it, excluding those with recurrence and those who died. The rate of compliance, with or without dose reduction, was 63.6% at 2 years in the UFT arm and 88.2% at 6 months in the CMF arm. Tamoxifen was given to all patients whose tumors were positive for estrogen receptors, progesterone receptors, or both.

Efficacy

At a median follow-up of 6.2 years (range, 6.2 to 6.6), 99 events related to RFS had been registered. Among the 48 events in the UFT arm, 45 patients had recurrence and three had died (two from a second cancer, the other from unknown cause). Among the 51 events in the CMF arm, 47 patients had recurrence and four had died from second cancer. The 5-year RFS rate was 88.0% in the CMF arm and 87.8% in the UFT arm. The hazard ratio for RFS was 0.98 in the UFT arm (95% CI, 0.66 to 1.45) relative to the CMF arm (*P* = .92; log-rank test; Fig 3A). After adjustment for stratification factors other than institution, the hazard ratio for RFS remained unchanged. The sites of first recurrence did not differ between the arms. Figure 4 shows the

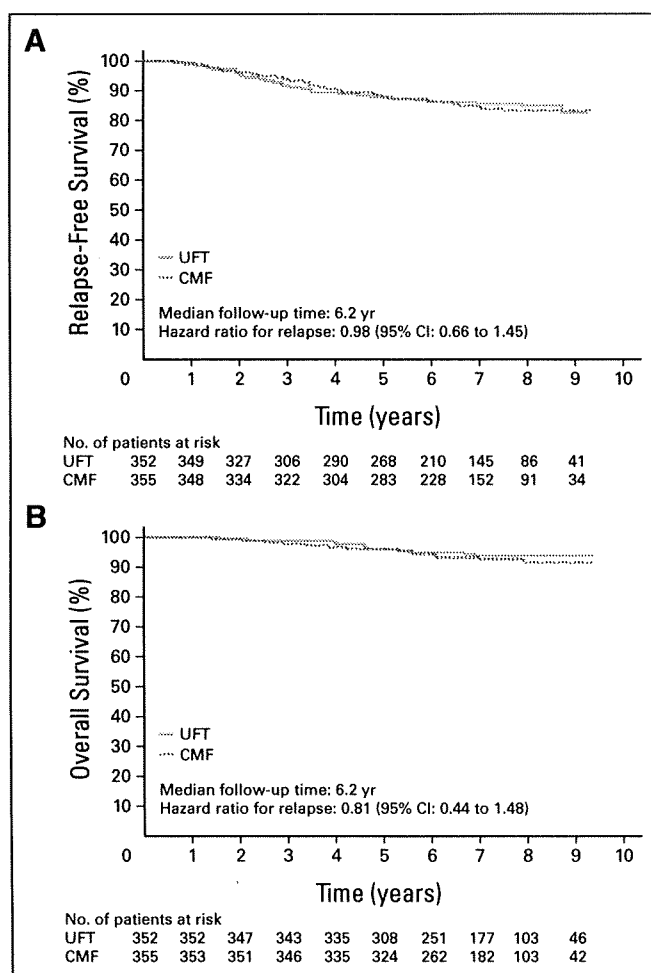


Fig 3. (A) Relapse-free survival, (B) overall survival of the total patients treated with uracil and tegafur (UFT) or cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. CPA, cyclophosphamide; MTX, methotrexate.

RFS subgroup analyses. The subgroups were not sufficiently large to allow definitive statistical conclusions to be established, but lower nuclear grade seemed to be beneficial in the UFT arm.

The 5-year survival rate was 96.0% in the CMF arm and 96.2% in the UFT arm, and the hazard ratio was 0.81 in the UFT arm (95% CI, 0.44 to 1.48) as compared with the CMF arm ($P = .49$, log-rank test; Fig 3B). The adjusted hazard ratio for OS was 0.82 (95% CI, 0.45 to 1.49; $P = .51$). Among the 19 deaths in the UFT arm, 14 patients died from breast cancer, two from a second cancer, and three from unknown causes. Among the 24 deaths in the CMF arm, 18 patients died from breast cancer, four from a second cancer, and two from other causes (one was an accident, the other was unknown).

Safety

The overall incidence of grade 2 or more severe adverse events did not differ statistically between the two arms (UFT v CMF, 85% v 80%). Grade 3 or 4 adverse events occurred in fewer than 10% of the patients in both arms (Table 2). The incidence of grade 3 or 4 leucopenia was significantly higher in the CMF arm, and the incidences of grade 3 or 4 diarrhea, anemia, elevated AST, and elevated serum total bilirubin

were significantly higher in the UFT arm. The incidence of alopecia (any grade) was lower in the UFT group (9.7%) than in the CMF group (55.2%).

QOL

QOL assessments were conducted in 94% of patients at baseline, 90% after 1 month of treatment, 86% at 4 months, 79% at 12 months, and 61% at 27 months. The time courses of the QOL scores as assessed by EORTC QLQ-30/BR23 and the FACT-B questionnaire are shown in Figures 5A and 5B. QOL in the patients who received UFT was significantly better than that in the patients who received CMF with respect to variables such as social functioning ($P = .045$), nausea/vomiting ($P = .003$), constipation ($P = .011$), systemic adverse effects ($P = .02$), and upset by hair loss ($P = .02$) on QLQ-C30/BR23, and physical well-being and the breast cancer subscale on FACT-B. No significant differences were seen for other symptoms.

DISCUSSION

This randomized phase III trial evaluated postoperative chemotherapy regimens in patients with node-negative, high-risk breast cancer. One limitation of our trial is that the statistical power is not yet sufficient to undisputably establish the noninferiority of oral UFT as compared with classical CMF, at present, we cannot rule out the possibility that UFT may be inferior to CMF. However, there was no significant difference in efficacy between oral UFT and classical CMF in terms of RFS and OS. In addition, the Kaplan-Meier curves of these two regimens for RFS and OS appear to be superimposable (Figs 3A, 3B). Therefore our preliminary results strongly suggest that UFT is comparable to classical CMF in terms of inhibiting recurrence in patients with primary breast cancer.

The 5-year RFS was 88.0% in the CMF arm and 87.8% in the UFT arm, and the 5-year OS was 96.0% and 96.2%, respectively, indicating very good outcomes. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group reported that the 5-year survival rate was 86.6% in patients with node-negative breast cancer who received polychemotherapy and were younger than 50 years and 84.1% in those age 50 to 69 years.¹¹ The INT-0137 (S9313) study reported that the rate of disease-free survival at 5 years in patients with node-negative breast cancer was 83% after four courses of concurrent treatment with AC and 82% after four courses of sequential treatment with AC.²⁰ OS and RFS in both the CMF and UFT arms of our study compared favorably with the outcomes with polychemotherapy or AC in those studies.

Grade 3 or 4 adverse events were not common in either arm. Leucopenia and alopecia were significantly more frequent in the CMF arm, while liver dysfunction, anemia, and diarrhea were significantly more frequent in the UFT arm. Although oral fluoropyrimidines, such as UFT, are generally considered to have a relatively low frequency of adverse events, the incidence of liver dysfunction was unexpectedly high in our study. Capecitabine has been reported to often cause hyperbilirubinemia.²¹ One potential cause of hyperbilirubinemia associated with oral fluoropyrimidines is hemolysis.²² In addition to hyperbilirubinemia, 5% of the patients in the UFT arm had grade 3 or 4 elevations of ALT and AST. Patients who receive UFT or other oral fluoropyrimidines should therefore be closely monitored for liver toxicity and undergo liver function tests at regular intervals.

QOL assessments with the use of EORTC QLQ30/BR23 and FACT-B showed that QOL was significantly better in the UFT arm

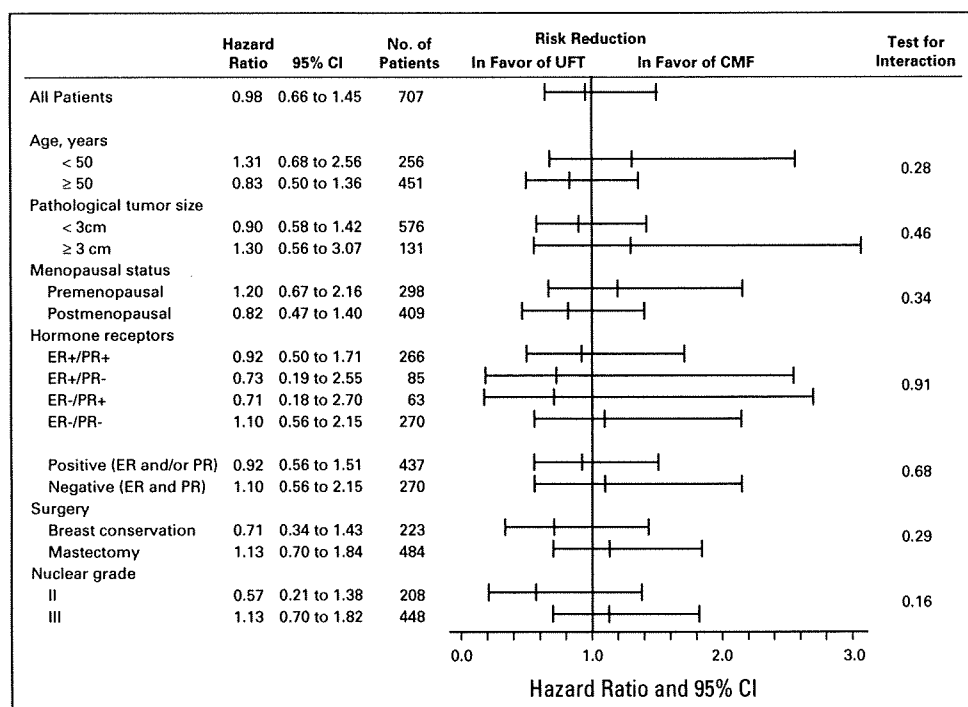


Fig 4. Results of subset analysis (uracil and tegafur [UFT] v cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil): recurrence. CPA, cyclophosphamide; MTX, methotrexate.

than in the CMF arm. Duric et al²³ reported that patients perceive hair loss to be the worst type of toxicity. The difference in the incidence of hair loss was clearly reflected in the QOL scores for UFT and CMF. Patients with cancer generally prefer oral alternatives to intravenous chemotherapy, provided that efficacy is similar.²⁴ As the use of oral chemotherapeutic agents increases worldwide,²⁵ their safety and efficacy will receive further attention.

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) has reported the results of a phase III study comparing six courses of capecitabine with six courses of CMF or four courses of AC in patients with breast cancer who were 65 years or older (CALGB 49907). Capecitabine was clearly shown to be inferior to CMF or AC in terms of

RFS and OS.²⁶ In our study, UFT and CMF were associated with similar RFS and OS. One reason for the difference in response between our study and the CALGB 49907 study may be the longer treatment period for UFT (2 years) than for capecitabine (six courses, 18 weeks). Patients with breast cancer have a long-term risk of recurrence.²⁷ One study showed a trend toward better suppression of recurrence with 2 years of UFT treatment than with 1 year.⁹ Experimental evidence suggests that the prevention of recurrence by UFT involves not only the cytotoxic activity of fluorouracil, but also the inhibition of angiogenesis.²⁸ Long-term treatment with UFT might maintain the dormant status of micro-metastasis and thereby prevent recurrence.

Table 2. Most Common Adverse Events

Toxicity	Grade (%)									
	UFT (n = 352)			CMF (n = 355)			P			
	Any	2	3/4	Any	2	3/4	Any	2	3/4	
Hematologic										
Anemia			1.4			0.0				.03
Neutropenia			3.5			5.5				.27
Leukopenia			0.3			3.1				< .01
Nonhematologic										
AST			5.7			1.4				< .01
ALT			8.9			5.1				.07
Total bilirubin			5.5			0.3				< .01
Nausea and vomiting			1.1			2.8				.18
Diarrhea			2.0			0.3				.04
Hair loss*	9.7	0		55.2	2.5		< .01	< .01		

Abbreviations: UFT, uracil and tegafur; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil.
*No category for hair loss of grade 3 or higher.

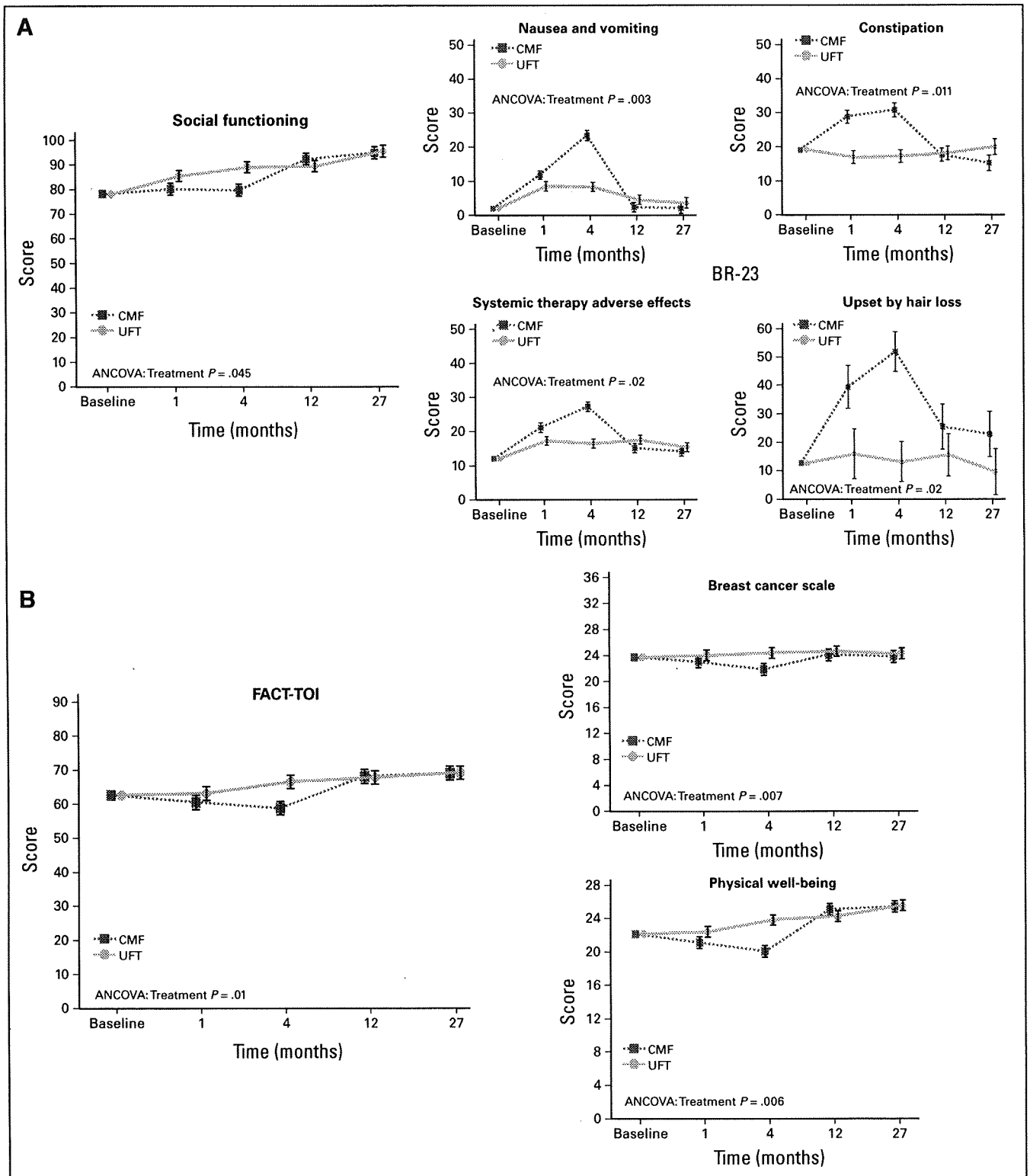


Fig 5. Impact of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and uracil and tegafur (UFT) on quality of life (QOL). (A) European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Breast 23. In the graph for social functioning, higher score indicates better QOL. In the symptom's items/domains, lower score indicates better QOL. (B) Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast. Higher score indicates better QOL. TOI, total outcome index; ANCOVA, analysis of covariance.

In conclusion, both UFT and CMF are associated with high rates of RFS in women with node-negative, high-risk breast cancer. However QOL is clearly better in patients given UFT than in those given CMF. Therefore, UFT is considered a promising treatment option that maintains QOL in women with node-negative, high-risk breast cancer.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: None **Consultant or Advisory Role:** Yasuo Ohashi, Taiho Pharmaceutical Co, Ltd **Stock Ownership:**

None Honoraria: Toru Watanabe, Taiho Pharmaceutical Co, Ltd; Yasuo Ohashi, Taiho Pharmaceutical Co, Ltd **Research Funding:** None **Expert Testimony:** None **Other Remuneration:** None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Toru Watanabe, Muneaki Sano, Shigemitsu Takashima, Tomoki Kitaya, Yutaka Tokuda, Masataka Yoshimoto, Norio Kohno, Kazuhiko Nakagami, Hiroji Iwata, Kojiro Shimozuma, Hiroshi Sonoo, Hitoshi Tsuda, Goi Sakamoto, Yasuo Ohashi
Provision of study materials or patients: Toru Watanabe, Muneaki Sano, Shigemitsu Takashima, Tomoki Kitaya, Yutaka Tokuda, Masataka Yoshimoto, Norio Kohno, Kazuhiko Nakagami, Hiroji Iwata, Hiroshi Sonoo
Data analysis and interpretation: Toru Watanabe, Yasuo Ohashi
Manuscript writing: Toru Watanabe
Final approval of manuscript: Toru Watanabe, Muneaki Sano, Shigemitsu Takashima, Tomoki Kitaya, Yutaka Tokuda, Masataka Yoshimoto, Norio Kohno, Kazuhiko Nakagami, Hiroji Iwata, Kojiro Shimozuma, Hiroshi Sonoo, Hitoshi Tsuda, Goi Sakamoto, Yasuo Ohashi

REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G: Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD000487, 2002
2. 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. *Ann Oncol* 18:1133-1144, 2007
3. Ota K, Taguchi T, Kimura K: Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 22:333-338, 1988
4. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 350:1713-1721, 2004
5. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al: Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 94:1468-1476, 2007
6. Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al: Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: A multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 36:237-244, 2006
7. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24:2059-2064, 2006
8. Tashiro H, Nomura Y, Ohsaki A: A double blind comparative study of tegafur (FT) and UFT (a combination of Tegafur and uracil) in advanced breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 24:212-217, 1994
9. Kasumi F, Yoshimoto M, Uchino J, et al: Meta-analysis of five studies on tegafur plus uracil (UFT) as post-operative adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology* 64:146-153, 2003
10. Noguchi S, Koyama H, Uchino J, et al: Post-operative 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
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
12. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A: Effective oral chemotherapy for breast cancer: Pillars of strength. *Ann Oncol* 19:212-222, 2008
13. Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, et al: Establishment of histological criteria for high-risk node-negative breast carcinoma for a multi-institutional randomized clinical trial of adjuvant therapy: Japan National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) Pathology Section. *Jpn J Clin Oncol* 28:486-491, 1998
14. Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, et al: The efficacy and limitations of repeated slide conferences for improving interobserver agreement when judging nuclear atypia of breast cancer: The Japan National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) Pathology Section. *Jpn J Clin Oncol* 29:68-73, 1999
15. Tobinai K, Kohno A, Shimada Y, et al: Toxicity grading criteria of the Japan Clinical Oncology Group: The Clinical Trial Review Committee of the Japan Clinical Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* 23:250-257, 1993
16. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, et al: Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 50:441-450, 1997
17. Brady MJ, Cella DF, Mo F, et al: Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 15:974-986, 1997
18. Freedman B: Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 317:141-145, 1987
19. Watanabe T: Patients' concerns about clinical trials in Japan. *The Lancet* 353:1019-1020, 1999
- 19a. Korn EL, Hunsberger S, Freidlin B, et al: Preliminary data release for randomized clinical trials of noninferiority: A new proposal. *J Clin Oncol* 23:5831-5836, 2005
20. Linden HM, Haskell CM, Green SJ, et al: Sequenced compared with simultaneous anthracycline and cyclophosphamide in high-risk stage I and II breast cancer: Final analysis from INT-0137 (S9313). *J Clin Oncol* 25:656-661, 2007
21. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al: Multi-center phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:485-493, 1999
22. Nikolic-Tomasevic Z, Jelic S, Cassidy J, et al: Fluoropyrimidine therapy: Hyperbilirubinemia as a consequence of hemolysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 56:594-602, 2005
23. Duric VM, Stockler MR, Heritier S, et al: Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: What makes AC and CMF worthwhile now? *Ann Oncol* 16:1786-1794, 2005
24. Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al: Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 15:110-115, 1997
25. Ershler WB: Capecitabine monotherapy: Safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist* 11:325-335, 2006
26. Muss HB, Berry DL, Cirrincione C, et al: Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol* 26:8s, 2008 (suppl; abstr 507)
27. Saphner T, Tormey DC, Gray R: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14:2738-2746, 1996
28. Munoz R, Man S, Shaked Y, et al: Highly efficacious nontoxic preclinical treatment for advanced metastatic breast cancer using combination oral UFT-cyclophosphamide metronomic chemotherapy. *Cancer Res* 66:3386-3391, 2006

Acknowledgment

We thank J. Patrick Barron, PhD, of the International Medical Communications Center of Tokyo Medical University for his review of this manuscript.