

goserelin results in a greater reduction in mean oestradiol concentrations than does the combination of tamoxifen plus goserelin,¹⁰ and data from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12 (ABCSCG-12)¹¹ have shown that 3-year adjuvant therapy with anastrozole plus goserelin is associated with similar disease-free survival to that associated with adjuvant tamoxifen plus goserelin therapy.¹¹

The period before surgery offers an important treatment window to downstage breast tumours, which might allow for breast-conserving surgery rather than mastectomy.¹² This window provides the potential for an improved cosmetic outcome together with a reduction of surgical morbidity.^{13,14} Aromatase inhibitors have shown to be effective and well tolerated neoadjuvant treatments in postmenopausal women with early breast cancer.¹⁵ Therefore, the role of aromatase inhibitors plus goserelin for premenopausal breast cancer is of interest.

In this Study of Tamoxifen or Arimidex, combined with Goserelin acetate, to compare Efficacy and safety (STAGE), we aimed to compare anastrozole plus goserelin versus tamoxifen plus goserelin in the neoadjuvant setting (24 weeks of presurgical therapy) in premenopausal Japanese women with ER-positive early breast cancer.

Methods

Study design and patients

This phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, multicentre study compared the efficacy and safety of anastrozole with that of tamoxifen in the neoadjuvant setting in premenopausal women with operable breast cancer receiving concomitant goserelin treatment.

We enrolled premenopausal women aged 20 years or older with ER-positive and HER2-negative breast cancer (ER-positive defined by $\geq 10\%$ nuclear staining by immunohistochemistry; HER2-positive defined by immunohistochemistry 3 positivity or fluorescence in-situ hybridisation positivity, determined by each individual site) and with histologically confirmed operable and measurable lesions (T [2–5 cm], N0, M0). Locally advanced, with palpable supraclavicular nodes, or inflammatory breast cancers were deemed inoperable. Patients had to have a WHO performance status of 2 or lower. Patients were excluded if they had: necessity for concomitant chemotherapy; previous radiotherapy, chemotherapy, or hormone therapy for breast cancer; or history of systemic malignancy within 3 years. All patients provided written informed consent. The study was approved by the institutional review board for every trial centre and was done in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice, the applicable local regulatory requirements, and the AstraZeneca policy on bioethics.

Randomisation and masking

Participants were enrolled by the study investigators, and eligible patients were assigned to treatment groups at random, stratified by centre, with computer-generated

randomisation codes (permuted block method) that were generated sequentially at a central patient registration centre. All study personnel were masked to the randomised treatment until all data had been obtained and the primary analysis carried out. The study was of a double-dummy design, whereby the placebo tablets of anastrozole and tamoxifen were indistinguishable in their appearance and packaging from the corresponding active tablets. Breaking of the randomisation code was only to be allowed in medical emergencies that necessitated knowledge of the treatment randomisation, although this did not happen.

Procedures

Patients were randomly assigned (1:1) to receive either anastrozole 1 mg daily orally with a tamoxifen placebo plus a subcutaneous depot injection of goserelin 3.6 mg every 28 days or tamoxifen 20 mg daily orally with anastrozole placebo plus a subcutaneous injection of goserelin 3.6 mg every 28 days. Treatment continued for 24 weeks before surgery or until any criterion for discontinuation was met. Treatment will also continue in the adjuvant setting for both treatment groups for a period of 5 years.

We did tumour measurements using calliper and ultrasound every 4 weeks, and MRI or CT at day 0, week 12, and week 24. We determined objective tumour response with every measurement method and assessed according to modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors criteria (RECIST).¹⁶ We measured serum concentrations of oestrone and oestradiol from blood samples taken every 4 weeks. We measured breast-tumour tissue concentrations of oestrone and oestradiol from core needle biopsy samples taken at day 0 and from samples obtained from excised tumours at surgery.

We measured bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry at day 0 and at week 24 and the bone turnover markers serum bone-alkaline phosphatase (BAP) and serum crosslinked N-telopeptide of type 1 collagen (NTX) at day 0, week 12, and week 24. We identified BAP using either an enzyme immunoassay (EIA) or a chemiluminescent EIA (CLEIA). We measured NTX by EIA.

We defined histopathological response as the proportion of patients whose tumours were classified as grade 1b, 2, or 3, where grade 0 corresponds to no response; grade 1a to mild changes in cancer cells regardless of the area, or marked changes seen in less than a third of cancer cells; grade 1b to marked changes in a third or more cancer cells but less than two-thirds of cancer cells; grade 2 to marked changes in two-thirds or more of cancer cells; grade 3 to necrosis or disappearance of all cancer cells, and replacement of all cancer cells by granuloma-like or fibrous tissue, or both.¹⁷ The pathologist at each individual site assessed histopathological effects by comparing of histopathological samples obtained at baseline and surgery.

Ki67 was stained with an antibody for MIB-1 at a central laboratory (SRL Inc, Tokyo, Japan) for assessment by a

central review board. Ki67 index was calculated as the ratio of Ki67 positive cells to total cells.

We assessed quality of life with patient-reported completion of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) questionnaire¹⁸ (version 4), together with an Endocrine Subscale (ES) questionnaire.¹⁹ The FACT-B endpoints assessed were the subscales of emotional wellbeing and social and family wellbeing and trial outcome index (TOI).

Adverse events were recorded at every patient visit and assessed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0.

The primary endpoint was best overall tumour response (complete response or partial response), assessed with calliper, during the 24-week neoadjuvant treatment period. Secondary endpoints were histopathological response, change in Ki67 expression, changes in serum and breast-tumour tissue concentrations of oestrone and oestradiol, quality of life, and tolerability.

Statistical analysis

We planned a sample size of 97 patients per group (194 in total) to show, with 80% power, the non-inferiority of anastrozole versus tamoxifen. This calculation was based on a two-sided 95% CI for the difference in tumour response between treatment groups, by use of calliper measurement, with a non-inferiority margin of 10%.

For best overall tumour response and histopathological response, we calculated the estimated difference between anastrozole and tamoxifen together with 95% CIs. Non-inferiority of anastrozole versus tamoxifen was to be concluded if the lower limit for the 95% CI was 10% or less. Superiority of anastrozole versus tamoxifen was to be assessed if non-inferiority was established. We also did an exploratory analysis of best overall tumour response using a logistic regression model, adjusted for PgR status (positive, negative), tumour grade (≤ 2 , > 2 , missing, or unknown), and the longest breast tumour measurement at baseline (≤ 3 cm, > 3 cm). We estimated the difference between treatment groups in changes from baseline in quality of life, together with 95% CI, using an analysis of covariance model, including treatment and baseline as covariates. We used SAS version 8.2 for all analyses.

We summarised Ki67 index, serum and breast tumour tissue concentrations of oestrone and oestradiol, laboratory test values, bone mineral density, and bone turnover markers using descriptive statistics. We summarised adverse events by system organ class and preferred term.

All analyses of efficacy and quality of life were based on the intention-to-treat population (all randomised patients). Where patients discontinued treatment, we used assessments up to discontinuation to determine the best overall tumour response. We included all patients who received study medication at least once in the safety analysis set.

This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00605267.

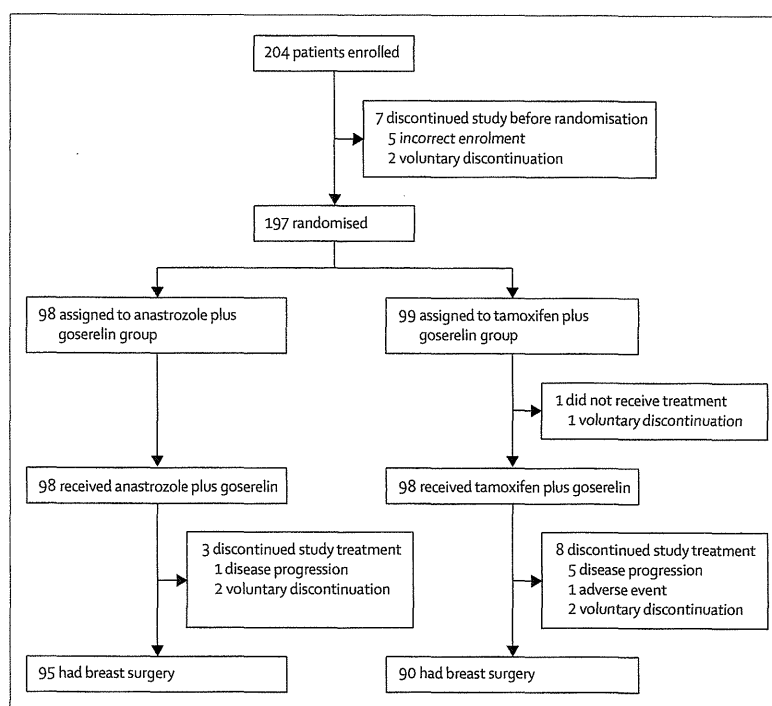


Figure: Trial profile

Role of the funding source

AstraZeneca employees participated in the conception and design of the study, collection and assembly of data, data analysis and interpretation, and drafting of the manuscript. All authors had full access to the study data and the corresponding author had the final responsibility to submit for publication.

Results

Between Oct 2, 2007, and May 29, 2009, at 27 centres in Japan, 197 patients were randomly assigned to receive anastrozole plus goserelin (anastrozole group, n=98) or tamoxifen plus goserelin (tamoxifen group, n=99; figure). 185 patients completed the 24-week neoadjuvant treatment period and received breast surgery (figure).

Patient demographics and baseline characteristics were generally well balanced between the treatment groups (table 1). The number of patients with tumour grade 3 was higher in the tamoxifen group than in the anastrozole group (table 1). More patients had a negative PgR status in the tamoxifen group (12 of 98 [12%]) than in the anastrozole group (5 of 98 [5%]; table 1).

Significantly more women in the anastrozole group achieved a complete or partial response (measured with callipers) than did those in the tamoxifen group from baseline to week 24 (table 2). More patients in the anastrozole group had an overall tumour response than in the tamoxifen group when response was measured by ultrasound, MRI or CT (table 2).

	Anastrozole plus goserelin (n=98)	Tamoxifen plus goserelin (n=99)
Age group at baseline (years)		
20-29	2 (2%)	0
30-39	21 (21%)	20 (20%)
40-49	65 (66%)	68 (69%)
50-59	10 (10%)	11 (11%)
Body-mass index (kg/m²)		
Mean (SD)	22.2 (3.5)	22.1 (3.3)
Body-mass index >25 kg/m ²	21 (21%)	13 (13%)
Histology type		
Infiltrating ductal carcinoma	87 (89%)	91 (92%)
Infiltrating lobular carcinoma	3 (3%)	3 (3%)
Other*	8 (8%)	5 (5%)
Tumour grade		
1	42 (43%)	48 (48%)
2	36 (37%)	26 (26%)
3	4 (4%)	14 (14%)
Not assessable	1 (1%)	0
Not done	15 (15%)	11 (11%)
Longest breast tumour diameter at baseline (calliper measurement; cm)		
Mean (SD)	3.21 (0.85)	3.24 (0.97)
Median	3.00	3.00
Hormone-receptor status		
ER-positive	98 (100%)	99 (100%)
PgR-positive	93 (95%)	87 (88%)
HER2 status		
Negative	98 (100%)	99 (100%)

Data are n (%) unless otherwise stated. ER=oestrogen receptor. PgR=progesterone receptor. HER2=human epidermal growth factor receptor 2. *Including adenocarcinoma (n=3), mucinous carcinoma (n=9), and scirrhous carcinoma (n=1).

Table 1: Patient demographics and baseline tumour characteristics

These differences were still apparent after adjustment for PgR status, tumour grade, and longest length of tumour measurement, irrespective of means of measurement: calliper odds ratio [OR] 2.23, 95% CI 1.22-4.06, $p=0.009$; ultrasound OR 1.71, 0.96-3.06, $p=0.071$; and MRI or CT OR 2.76, 1.52-5.03, $p=0.0009$.

Tumour responses increased gradually throughout the 24-week treatment period for both treatment groups (table 3). At every visit, tumour responses were higher for anastrozole versus tamoxifen with calliper measurement (table 3).

One patient (1%) showed no tumour shrinkage in the anastrozole group compared with eight (8%) in the tamoxifen group. All patients received breast surgery except those who withdrew prematurely. 84 (86%) of 98 patients in the anastrozole group had breast-conserving surgery, compared with 67 (68%) of 99 patients in the tamoxifen group.

A significantly higher proportion of patients in the anastrozole group had a histopathological response (tumours of grade 1b or higher at week 24) than in the tamoxifen group (table 2).

	Anastrozole plus goserelin (n=98)	Tamoxifen plus goserelin (n=99)
Best overall tumour response		
Calliper*		
CR	12 (12.2%)	7 (7.1%)
PR	57 (58.2%)	43 (43.4%)
CR+PR	69 (70.4%)	50 (50.5%)
Ultrasound†		
CR	1 (1.0%)	0
PR	56 (57.1%)	42 (42.4%)
CR+PR	57 (58.2%)	42 (42.4%)
MRI or CT‡		
CR	2 (2.0%)	0
PR	61 (62.2%)	37 (37.4%)
CR+PR	63 (64.3%)	37 (37.4%)
Histopathological response§		
Grade 0 (no response)	12 (12.2%)	19 (19.2%)
Grade 1a (mild response)	42 (42.9%)	44 (44.4%)
Grade 1b (moderate response)	28 (28.6%)	18 (18.2%)
Grade 2 (marked response)	12 (12.2%)	9 (9.1%)
Grade 3 (complete response)	1 (1.0%)	0
Missing	3 (3.1%)	9 (9.1%)
Grade \geq 1b	41 (41.8%)	27 (27.3%)

Data are n (%). CR=complete response. PR=partial response. *Estimate of difference between treatment groups 19.9% (95% CI 6.5-33.3); $p=0.004$. †Estimate of difference between treatment groups 15.7% (95% CI 1.9-29.5); $p=0.027$. ‡Estimate of difference between treatment groups 26.9% (95% CI 13.5-40.4); $p=0.0002$. §Estimate of difference between treatment groups 14.6% (95% CI 1.4-27.7); $p=0.032$. p values calculated by χ^2 test.

Table 2: Summary of best overall tumour response and histopathological response from baseline to week 24 (intention-to-treat population)

Mean Ki67 index at baseline was 21.9% in the anastrozole group (n=92) and 21.6% in the tamoxifen group (n=96). At week 24, Ki67 index was reduced in both treatment groups (2.9% in the anastrozole group [n=91] and 8.0% in the tamoxifen treatment group [n=87]). Reduction in Ki67 index from baseline to week 24 was significantly greater with anastrozole versus tamoxifen (estimated ratio of reduction between groups 0.35, 95% CI 0.24-0.51; $p<0.0001$).

Geometric mean serum concentrations of oestrone and oestradiol decreased from baseline in both treatment groups, with maximum decrease of both oestrone and oestradiol achieved in both groups by week 4; this was maintained throughout the 24-week treatment period for both oestrone and oestradiol (appendix). Reductions in concentrations of oestrone and oestradiol were significantly greater with anastrozole than with tamoxifen at week 24 ($p<0.0001$ for both oestrone and oestradiol). In an exploratory analysis of histopathological samples (n=13 for anastrozole and n=21 for tamoxifen), concentrations of oestrone and oestradiol in the breast tumour tissue were reduced in both treatment groups from baseline to week 24 (appendix). Oestrone suppression was greater in the anastrozole group than in the tamoxifen group (estimated ratio 0.14, 95% CI 0.06-0.31; $p<0.0001$), whereas

See Online for appendix

	Anastrozole plus goserelin (n=98)		Tamoxifen plus goserelin (n=99)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Week 4	10 (10.2%)	5.0-18.0	6 (6.1%)	2.3-12.7
Week 8	35 (35.7%)	26.3-46.0	20 (20.2%)	12.8-29.5
Week 12	49 (50.0%)	39.7-60.3	34 (34.3%)	25.1-44.6
Week 16	61 (62.2%)	51.9-71.8	47 (47.5%)	37.3-57.8
Week 20	69 (70.4%)	60.3-79.2	50 (50.5%)	40.3-60.7
Week 24	74 (75.5%)	65.8-83.6	56 (56.6%)	46.2-66.5

Where patients discontinued treatment, tumour response was considered non-response at each timepoint following discontinuation. CR=complete response. PR=partial response.

Table 3: Tumour response rates by visit (CR+PR; intention-to-treat population)

oestradiol suppression did not differ between groups (estimated ratio 0.63, 95% CI 0.26-1.54; $p=0.301$).

In both treatment groups, the ES and FACT-B TOI scores decreased slightly from baseline at week 12 and week 24. Mean ES score decreased from 64.7 at baseline to 55.5 at week 24 in the anastrozole group and from 63.4 at baseline to 57.1 at week 24 in the tamoxifen group. The FACT-B TOI mean score decreased from 69.6 at baseline to 64.9 at week 24 in the anastrozole group and from 68.8 at baseline to 66.2 at week 24 in the tamoxifen group. Although the study was not specifically powered to detect a difference in the quality-of-life outcome measures, groups did not differ significantly (estimated difference for anastrozole-tamoxifen; ES subscale -2.14, 95% CI -4.58 to 0.29, $p=0.084$; FACT-B TOI -1.52, -4.02 to 0.98, $p=0.231$). No significant changes from baseline to week 24 were observed for the subscales of emotional wellbeing and social and family wellbeing in either treatment group.

Adverse events were reported by 87 (89%) of 98 anastrozole-treated patients and 84 (86%) of 98 tamoxifen-treated patients. Treatment-related adverse events were reported by 82 (84%) patients in the anastrozole group and 75 (77%) patients in the tamoxifen group. Table 4 shows the most common treatment-related adverse events.

Most adverse events were mild or moderate (grade 1 or 2). Treatment-related grade 3 adverse events were reported in two patients in the anastrozole group (arthralgia and syncope) and one patient in the tamoxifen group (depression). No events at grade 4 were recorded. One serious adverse event was reported in the anastrozole group (grade 3 incidence of benign neoplasm), which was not considered related to treatment. No serious adverse events were reported in the tamoxifen group. One patient in the tamoxifen group discontinued treatment because of a grade 1 adverse event (liver disorder), which was considered related to treatment.

Mean bone mineral density at lumbar spine decreased by 5.8% in the anastrozole group and by 2.9% in the tamoxifen group, and mean bone mineral density at

	Anastrozole plus goserelin (n=98)	Tamoxifen plus goserelin (n=98)
Vascular disorders	52 (53%)	53 (54%)
Hot flush	51 (52%)	51 (52%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	49 (50%)	29 (30%)
Arthralgia	35 (36%)	19 (19%)
Musculoskeletal stiffness	19 (19%)	9 (9%)
Joint stiffness	5 (5%)	1 (1%)
Myalgia	5 (5%)	1 (1%)
Nervous system disorders	22 (22%)	13 (13%)
Headache	10 (10%)	10 (10%)
Reproductive system and breast disorders	20 (20%)	13 (13%)
Menopausal symptoms	6 (6%)	4 (4%)
Metrorrhagia	5 (5%)	2 (2%)
Gastrointestinal disorders	9 (9%)	14 (14%)
Constipation	3 (3%)	10 (10%)
General disorders and administration site conditions	9 (9%)	14 (14%)
Fatigue	3 (3%)	5 (5%)
Psychiatric disorders	9 (9%)	10 (10%)
Insomnia	6 (6%)	6 (6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (8%)	11 (11%)
Hyperhidrosis	4 (4%)	8 (8%)

Data are n (%). System organ class or preferred term.

Table 4: Treatment-related adverse events occurring in at least 5% of patients (safety-analysis-set population)

cervical thighbone decreased by 2.5% in the anastrozole group and by 0.8% in the tamoxifen group. The reduction in bone mineral density was significantly greater in the anastrozole group at lumbar spine ($p<0.0001$) and cervical thighbone ($p=0.0045$) than in the tamoxifen group. Bone turnover marker BAP increased slightly in the anastrozole group (EIA method [$n=66$], mean 20.97 to 28.11 U/L; CLEIA method [$n=32$], 10.98 to 16.58 $\mu\text{g/L}$), whereas no change was recorded in the tamoxifen group. Bone turnover marker NTX increased numerically in both treatment groups (anastrozole mean 13.22 to 22.43 nmol BCE/L [bone collagen equivalents per L of serum]; tamoxifen 12.66 to 14.99 nmol BCE/L).

No clinically important changes in laboratory parameters or vital signs were recorded. Treatment compliance for the tablet medication, measured by confirmed tablet counting, was 98.9% for the anastrozole group and 99.3% for the tamoxifen group.

Discussion

During 24 weeks of neoadjuvant treatment, a greater proportion of premenopausal women with ER-positive, HER2-negative breast cancer who received anastrozole plus goserelin showed a tumour response benefit than did those who received tamoxifen plus goserelin. Further, a higher proportion of patients in the anastrozole group

Panel: Research in context**Systematic review**

We searched PubMed and ClinicalTrials.gov with the search terms "aromatase inhibitor", "goserelin", "premenopausal", and "neoadjuvant", to identify all studies and publications to July, 2007. We did not find any randomised trials and, therefore, we identified the need for a new study comparing an aromatase inhibitor with tamoxifen in the neoadjuvant treatment setting for premenopausal breast cancer.

Subsequently, we have identified studies investigating the use of aromatase inhibitors in premenopausal breast cancer, including a single-arm, phase 2 study of anastrozole plus goserelin in premenopausal advanced breast cancer,²¹ which reported a clinical benefit rate (partial response plus complete response plus stable disease ≥ 6 months) of 71.9%. Additionally, we identified a non-randomised study²² that suggested that concomitant goserelin plus letrozole together with presurgical chemotherapy was effective in premenopausal women with locally advanced breast cancer in terms of improved disease-free survival. Results from a phase 3 study (ABCSG-12),²¹ comparing anastrozole plus goserelin with tamoxifen plus goserelin in the adjuvant setting in premenopausal women, showed disease-free survival rates to be similar between the treatment groups. A recent analysis of ABCSG-12²⁴ suggests that body-mass index significantly affects the efficacy of anastrozole plus goserelin in premenopausal patients with breast cancer. Given the available evidence at the time, we decided to undertake this randomised phase 3 trial to compare an aromatase inhibitor with tamoxifen in the neoadjuvant treatment setting for premenopausal breast cancer.

Interpretation

To our knowledge, our results have shown for the first time that neoadjuvant treatment with anastrozole plus goserelin has a better risk-benefit profile than does tamoxifen plus goserelin as neoadjuvant treatment for premenopausal women with early-stage breast cancer. As such, this combination could represent an alternative neoadjuvant treatment option for premenopausal women with early-stage breast cancer.

than in the tamoxifen group received breast-conserving surgery. These data suggest that anastrozole plus goserelin is an effective neoadjuvant treatment option in this patient population, and might enable tumour downstaging to allow for breast-conserving surgery.

A favourable response to neoadjuvant therapy usually translates into a better clinical prognosis.²⁰ In the ABCSG-12 study,²¹ which compared anastrozole plus goserelin with tamoxifen plus goserelin in the adjuvant setting in premenopausal women, disease-free survival rates were similar between the treatment groups. It might be expected that the greater efficacy in the anastrozole group in the neoadjuvant setting noted in this present study would translate to improved disease-free survival compared with the tamoxifen group with continued treatment in the adjuvant setting.

This study recruited only patients with ER-positive and HER2-negative tumours. Our own experience, together with data from other studies, has shown ER-positive and HER2-negative tumours to be more hormone dependent and therefore more responsive to endocrine therapy than ER-positive and HER2-positive tumours.²¹

Although similar disease-free survival rates were reported between the groups in the ABCSG-12 study,²¹ a strong trend was noted for improved overall survival in

the tamoxifen group compared with the anastrozole group. Although the precise reason for improved overall survival in favour of tamoxifen is unclear, it was speculated that the absence of palliative treatment with aromatase inhibitors in the anastrozole group after relapse could affect overall survival.^{22,23}

Interestingly, a retrospective analysis of the ABCSG-12 data²⁴ reported that the better overall survival for tamoxifen plus goserelin than for anastrozole plus goserelin was only noted in a subset of patients with body-mass index (BMI) higher than 25 kg/m², but not in those patients with BMI lower than 25 kg/m².²⁴ Similarly, obese women (BMI >30 kg/m²) treated with anastrozole in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial²⁵ were associated with poorer overall prognosis than were women with BMI lower than 23 kg/m². The proportion of women with BMI higher than 25 kg/m² was lower in the STAGE study (34 [17.3%] of 197 women) than in the ABCSG-12 study (573 [33.0%] of 1736 women),²⁴ which might also partly explain the better efficacy for anastrozole than for tamoxifen in STAGE.

The optimum duration of neoadjuvant hormone therapy has yet to be fully elucidated. We report an increase in tumour responses from week 16 to week 24 of 13.3% in the anastrozole group and 9.1% in the tamoxifen groups. As a result, although we have shown that treatment duration of 24 weeks was preferable over 16 weeks, it is possible that the optimum treatment duration may even be greater than 24 weeks. These results correspond to those reported by Dixon and colleagues,²⁶ in which clinical response was greater with extended neoadjuvant letrozole treatment beyond 3 months, than with a shorter treatment duration.

The clinical response during the 24-week treatment period of 70% achieved by the anastrozole group in our study seems similar to the clinical response rate of 66% achieved with chemotherapy in a similar patient population in a previous study,²⁷ but a definitive randomised trial that compares neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy has yet to be reported.²⁸ Although clinical response might not be consistent with the pathological response,²⁹ and it is possible that pathological responses might ultimately be higher with chemotherapy, anastrozole plus goserelin might offer a treatment option for patients with large ER-positive and HER2-negative tumours for which downstaging could allow breast-conserving surgery.

A possible limitation of this study is that, although a higher proportion of patients in the anastrozole group received breast-conserving surgery, a prediction of the expected method of surgery was not done at baseline, which would be necessary for a meaningful comparison between best overall tumour response and the actual surgical method used. With only two treatment groups, the effect of the individual treatments (anastrozole, tamoxifen, or goserelin) used in the study could not be

determined. Definitive results are also unlikely to be shown for long-term outcomes because of the small sample size.

Reduction in Ki67 index was significantly greater with anastrozole than with tamoxifen treatment, consistent with results observed in the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) trial.²¹ The relation between reduction in Ki67 index in the IMPACT trial correlated with the long-term outcome of improved disease-free survival for anastrozole versus tamoxifen in the adjuvant ATAC trial.²⁵ However, the tumour response rates under neoadjuvant treatment did not seem to predict for long-term outcome with adjuvant therapy.²³

Both treatment regimens were well tolerated during the 24-week neoadjuvant treatment period, consistent with the known safety profile of the individual treatments. The incidence of hot flushes reported here was higher than that reported for any of the drugs as monotherapy.²³ However, as hot flushes are a known side-effect of all three drugs, an additive effect of combination therapy cannot be discounted. An exploratory analysis showed that no significant relation existed between those patients who responded to treatment and those patients who had hot flushes in both treatment groups (data not shown). Consistent with the known safety profiles of each treatment, musculoskeletal disorders seemed higher with anastrozole than with tamoxifen treatment.³⁰ Although this was a short-term study, results of bone mineral density and bone turnover markers BAP and NTX seem consistent with the known safety profile of anastrozole.

In conclusion, results from this study have, to the best of our knowledge (panel), shown for the first time that neoadjuvant treatment with anastrozole plus goserelin has a better risk-benefit profile than tamoxifen plus goserelin as neoadjuvant treatment for premenopausal women with early-stage breast cancer.

Contributors

NM, YS, TK, HIwat, SNa, YY, RN, HIwas, SK, and HT contributed to provision of study patients, data collection, data interpretation, and writing. SNo contributed to study design, data interpretation, and writing. All authors critically reviewed the draft manuscript and approved the final report.

Conflicts of interest

HIwas has received honoraria from AstraZeneca and Pfizer. SNo has received honoraria, consultancy fees, and research funding from AstraZeneca. The other authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This study was funded by AstraZeneca. We thank Simon Vass, from Complete Medical Communications, Macclesfield, UK, who provided medical writing support, funded by AstraZeneca. The members of the steering committee and the drug safety monitoring board are listed in the appendix.

References

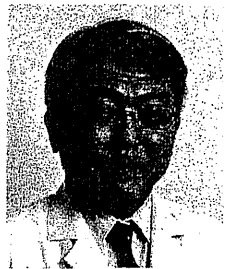
- Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628–35.
- Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3694–99.
- Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621–27.
- Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 137–42.
- Sverrisdottir A, Johansson H, Johansson U, et al. Interaction between goserelin and tamoxifen in a prospective randomised clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 755–63.
- Kataja V and Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 4): 10–14.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–39.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–18.
- van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 321–31.
- Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 590–94.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–91.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165–74.
- Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcoy MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003; 237: 26–34.
- Dixon JM. Prospects of neoadjuvant aromatase inhibitor therapy in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 453–63.
- Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527–32.
- Therasse P, Arbuuck 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: 205–16.
- Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T, et al. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 715–22.
- 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* 1997; 15: 974–86.
- Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55: 189–99.
- Aapro MS. Neoadjuvant therapy in breast cancer: can we define its role? *Oncologist* 2001; 6 (suppl 3): 36–39.

- 21 Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2477–92.
- 22 Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 631–41.
- 23 Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108–16.
- 24 Pfeiler G, Königsberg R, Singer CF, et al. Impact of body mass index (BMI) on endocrine therapy in premenopausal breast cancer patients: an analysis of the ABCSG-12 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; 28 (suppl 15): 512 (abstr).
- 25 Sestak I, Distler W, Forbes J, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrence in hormone receptor positive early breast cancer—a retrospective exploratory analysis from the ATAC trial. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 24): 1047 (abstr).
- 26 Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 145–51.
- 27 Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: a multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; 28 (15 suppl): 500 (abstr).
- 28 Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010; 103: 759–64.
- 29 Beresford MJ, Stott D, Makris A. Assessment of clinical response after two cycles of primary chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 109: 337–42.
- 30 Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3877–83.
- 31 Carlson R, Theriault R, Schurman CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3917–21.
- 32 Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 431–41.

術前化学療法施行例の外科治療

—乳房温存療法，センチネルリンパ節生検の実際

The role of surgical treatment for breast cancer patients after primary systemic chemotherapy



木下 貴之

Takayuki KINOSHITA

国立がん研究センター中央病院乳腺外科

◎術前薬物療法のうち、化学療法は術前に行っても術後に行っても無病再発率・生存率に有意差がないことが、いくつかの前向き無作為比較臨床試験で明らかになってきている。術前薬物療法のうち術前化学療法の臨床的なメリットとしては手術の縮小化があげられる。すなわち、乳房温存療法の適応がない症例が可能になり、切除範囲が縮小化されることにより整容性の高い乳房温存療法が可能になること、さらには薬物療法の効果によりセンチネルリンパ節生検が導入可能となり、腋窩リンパ節郭清の省略が可能になることも期待される。術前内分泌療法の薬剤としてはアロマターゼ阻害剤(AI)が有効であり、奏効率や乳房温存率はタモキシフェン(TAM)と比較して優れた成績を示している。しかし、内分泌療法の腋窩リンパ節転移への効果が明らかでないことから、センチネルリンパ節生検に関してのエビデンスはほとんどなく、実臨床として実施されているのみである。術前薬物療法後に外科的治療計画を立てる際には、薬物療法前後の画像診断(マンモグラフィ、超音波検査、MRIまたはCTなど)の情報と、針生検時に採取された検体から得られるサブタイプやバイオマーカーの情報を組み合わせて治療効果を推測し、方針を決定することが基本である。



術前化学療法，乳房温存療法，センチネルリンパ節生検，ナビゲーション手術

術前化学療法の導入により、多くの症例でダウンステージ効果により乳房温存療法が可能になってきた。術前化学療法は従来、病期ⅢB以上のいわゆる局所進行癌を対象に非切除例を切除可能にする目的で実施されてきたが、近年は病期ⅡA～ⅢAの症例も術前化学療法の対象とされ、原発巣が縮小した結果、多くの症例で乳房温存療法が可能となっている。これらの効果は原発巣ばかりではなく当然、腋窩リンパ節転移巣にも確認されている。現在では、術前化学療法が著効した症例に対して乳房温存療法の適応にするばかりでなく、早期乳癌と同様にセンチネルリンパ節生検を実施し、腋窩郭清を省略することが可能かどうかを明らかにすることが非常に重要な課題となっている。

本稿では術前薬物療法のダウンステージ効果がみられた症例、とくにその効果が高い化学療法後症例に対する外科治療について述べる。

術前化学療法と乳房温存療法

術前化学療法を手術可能な乳癌に対してまで適応を広げるにあたり、もっとも重要なエビデンスを生み出した臨床試験はNSABP B-18である。がん細胞の発生から増殖・進展という経過において、手術の前後のどちらかにでもAC(アドリアマイシン+シクロホスファミド)4コースの化学療法が行われれば健存率・生存率ともに変わりなかったというデータが報告された^{1,2)}。以後、①使用薬剤の感受性の把握、②予後の予測(pCR, n0症例)、③乳房温存率の向上をめざして、実臨床では手術可能な乳癌にまで術前薬物療法が標準的に使用されるようになった。ここで留意しなければならないのが、この試験の対象に比較的早期の乳癌も含まれており、乳房温存率は術後化学療法群60%に対して、術前化学療法群では68%と有意差は認めるものの大きな違いはない。術前化学療法

により触診上計測が不能になった cCR は 36% であったが、病理組織学的検査で浸潤癌が消失した pCR はその 1/4 の 9% にすぎなかった。すなわち、術前治療によって、わかりづらい形態で遺残するがん細胞の評価がより困難になってくる可能性がある。言い換えると縮小手術の適応とする際には、治療前後の画像診断をもとにかなり慎重に実施すべきである。実際、NSABP B-18 の 8 年経過観察のデータでは、術前化療群と術後化療群では局所再発率に有意差はなかったものの、9.9 vs. 7.1% であり、術前化療群ではがん細胞の遺残により十分に注意するような治療計画が必要とされている。さらに、NSABP B-27 では術前 AC 4 コースに続き、ドセタキセルを 4 コースを加えた場合、cCR は 63.6% とさらに向上し、pCR は 18.9% となり、ますます術前化学療法に伴う画像診断が重要となってきた。

術前化学療法に関する臨床試験の報告に関するメタ解析では、25.6% の症例で予定手術が縮小化された、すなわち乳房温存療法が可能となったと報告されている³⁾。一方で、術後療法と比較して術前療法では局所再発が高率であることもメタ解析で報告されている³⁴⁾。ただし、この解析には術前化学療法後に局所治療として照射のみを行った試験も含まれており、これらの症例を除外するとその差はなくなる。したがって、術前化学療法後には手術療法を行うことが推奨される。切除範囲に関しては原則としてなるべく治療前の存在範囲を切除して評価することが基本であるが、各種画像診断や腫瘍の形態から著効例では思い切って小さく切除することも可能である。この場合には切除断端の術中迅速病理診断を駆使して実施することが好ましい。

◆ 当院での術前化学療法後乳房温存療法の実際

当院では 1998 年 5 月より、腫瘍径(T)3 cm 以上あるいは腋窩リンパ節転移を認める(N1 以上)乳癌患者に対して術前化学療法を院内臨床試験として実施してきた。現在のプロトコールは 65 歳未満の症例には AC(FEC)×4 サイクルと weekly PTX×12 サイクル、65 歳以上の症例には weekly

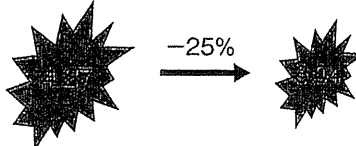
	T≥3cm (1995, 術前治療なし) n=81	術前化学療法症例 (1998/5 ~ 2006/2) n=367
化学療法前 平均腫瘍径 (cm)	5.36	5.20
病理学的 腫瘍径 (cm)		

図 1 術前化学療法による原発巣に対する効果
病理学的腫瘍径より推測した。化学療法は腫瘍の
分布を平均約 3/4 程度に縮小させる。

PTX のみ 12 サイクル施行している。HER2 陽性症例には trastuzumab を追加している。

術前化学療法を施行した 367 症例の成績について述べる。対象患者は平均年齢が 50 歳、平均腫瘍径は 5.2 cm となっている。乳房温存療法ガイドラインを参考に、原則として温存療法の適応がない症例を術前化学療法の対象にしている。

術前化学療法の原発巣に対する効果を、術前化学療法導入前の 1995 年の臨床的腫瘍径 3 cm 以上の症例と 1998 年 5 月以後の術前化学療法が施行された 3 cm 以上の症例で比較したものを図 1 に示す。平均腫瘍径はほぼ同じであるが、切除標本における病理学的腫瘍径は平均 4.27 cm から 3.04 cm に縮小している。平均して約 25%、腫瘍径を減少させていることになる。当院では、レジメンの変遷とともに、術前化学療法の効果も向上してきている。最近のレジメンでは cCR が約 40%、pCR が約 20%、癌細胞が完全に消失している Grade 3 が 12~13% となっている(表 1)。このように、術前化学療法の効果とともに乳房温存療法の適応となりうる症例も増えているが、pCR の判定は各種画像診断を用いても不可能である。対象病変が微小あるいは散在性に残るため、PET-CT を用いても評価が不能である。当院の経験では治療前の画像診断で限局型であった症例は求心性に縮小し、非限局型の症例は散在性に癌細胞の遺残を認めることが多いことを報告してきた(図 2)。当然のように、乳房温存療法における断端陽性率も非限局型のほうが高い結果となる(表 2)。

化学療法後に縮小効果を認めた症例が乳房温存

表 1 術前化学療法レジメン別の治療効果

Regimen	cCR (%)	Grade 3 (%)	pCR (%)
AT (n=144)	15.3	5.5	8.3
ATT (n=24)	16.7	12.5	20.8
wPTX (n=18)	27.8	11.1	22.2
ACT (n=75)	40	12	20
CEF/PTX (n=106)	41.5	13.2	19.8
Total (n=367)	28.6	9.8	15.5

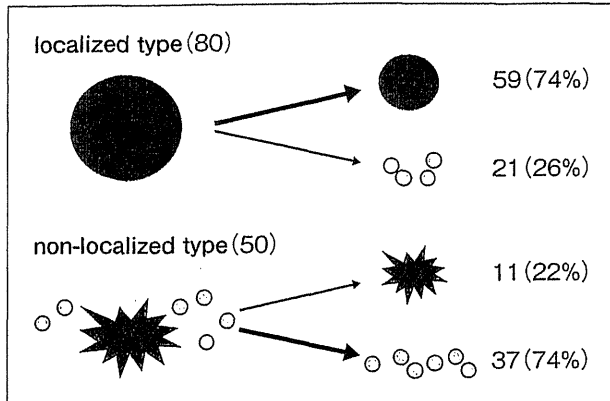


図 2 画像診断上のタイプ(限局型・非限局型)と術前化学療法による原発巣の縮小のパターン
限局型は限局型に縮小し、非限局型は非限局型に縮小することが多い。

表 2 画像診断病型と切除断端の状況

	Marginal status	
	Positive	Negative
Localized	3	30
Non-localized	7	3

表 3 臨床的効果と病理学的効果の関係

Pathological response	Clinical response	
	cPR	cCR
0	6	0
1a/1b	141	37
2	42	44
3	11	24
Total	201	105

表 4 臨床的効果別、乳房温存手術の成績

Clinical response	No. of pts.	BCT (%)	Positive margin (%)
NC/PD	61	18	36
PR	201	35	33
CR	105	56	15
Total	367	38	26

療法の適応になるわけであるが、画像診断も含めて本当に cCR なのか、cPR でよいのかの判定が重要である。表 3 に示すように、cCR と判定された症例は 2/3 が病理診断でも効果が認められているが、cPR 症例では病理診断で十分な効果が認められた症例は 1/4 にすぎない。したがって、化学療法効果の過大評価が局所治療の失敗につながる危険性がある。表 4 に示すように術前化学療法後症例の当院の乳房温存率は全体で 38% と決して高いものではないが、治療効果が PR 以下の症例では断端陽性率も PR で 33%、NC/PD で 36% と比較的高い結果となっている。一方、CR と判定された症例では乳房温存率が 56% であるにもかかわらず断端陽性率は 15% と良好な治療成績と

なっている。術前化学療法後症例の乳房温存療法適応決定の際に画像診断上、①治療前の腫瘍の分布とタイプ、②治療後の効果判定において near pCR なのかどうかの判定(十分に化学療法が効果を示しているのかどうか)が大切である。

当院では図 3、4 に示すように、化学療法前の腫瘍の局在を化療前 3D-CT や仰臥位 3D-MRI の情報を手術中に再構成して、適切な切除部位を決定し乳房部分切除術を実施している。

さらにはオープン MRI やヘリカル CT 内蔵型手術室(図 5)を利用して、リアルタイムに画像を術野に再現して切除範囲を設定し、術中ががんの取り残しの確認をする臨床研究を行っている。実臨床では化学療法前に鎖骨や乳頭など目印となるも

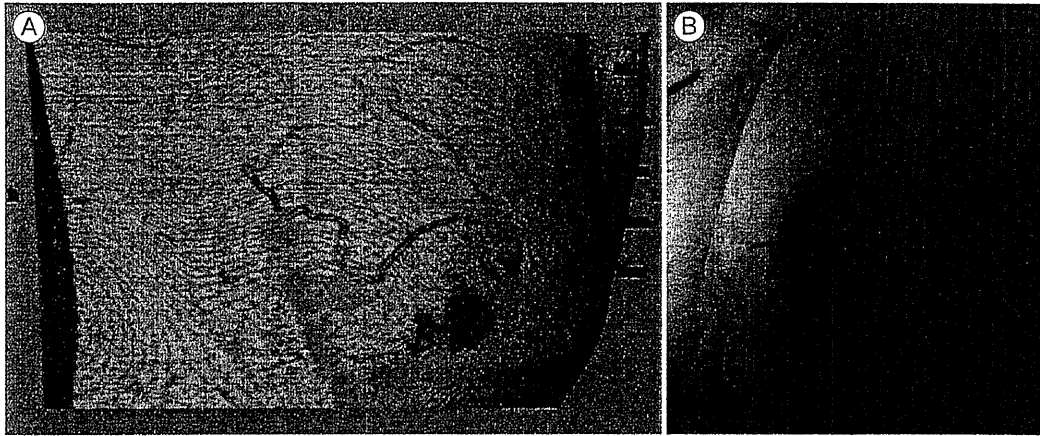


図 3 化学療法前の腫瘍の局在

術前化学療法後に乳房温存療法を予定する際には、化学療法前の画像情報(A)を参考にする。

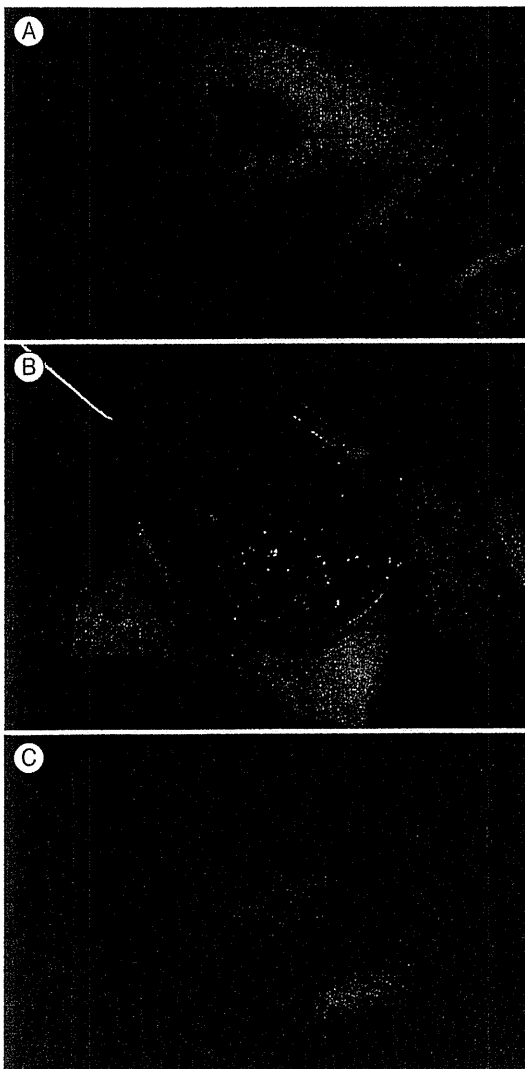


図 4 乳房温存手術

A: 術前, B: 術中, C: 術後.

本症例は画像診断上もCRとなり、化学療法前のCTの情報をもとに乳房温存手術を実施した。

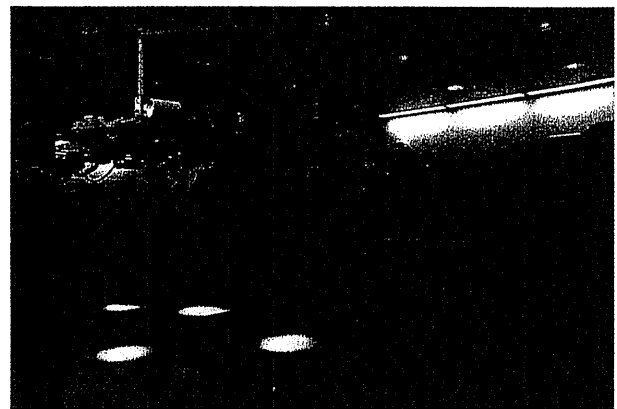


図 5 MRX手術室

室内にオープンMRI(0.3T), 移動式ヘリカルCTなど各種画像診断機器を内蔵する手術室。

のと腫瘍の位置関係を OHP シートなどに写し残しておくなどの方法がとられる。

術前化学療法とセンチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検はすでに早期乳癌に対する標準的手技となっているが、術前化学療法を行うような症例に対する評価は定まっていない。日本乳癌学会(編)の『乳癌診療ガイドライン 2011 年度版』では、術前化学療法後センチネルリンパ節生検の推奨グレードは術前化学療法前 N0 症例が C1, N1 以上の症例が C2 となっている。術前化学療法の前と後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点を表 5 にまとめた。

補助療法の適応が原発巣のホルモン受容体, HER2 蛋白の過剰発現などの結果によって決定されること, および ACOSOG Z-11 の報告から今後

表 5 術前化学療法の前と後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点

化学療法前	化学療法後
病期決定が正確	病期決定が不正確
手術が2回になる	手術が1回ですむ
同定率は通常どおり	同定率がやや劣る
正診率は通常どおり	正診率がやや劣る
奏効例でも腋窩郭清省略不可	奏効例では腋窩郭清省略可能

は大部分の症例では、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検が施行されるような流れになるであろう。

術前化学療法後センチネルリンパ節生検法

アンストラサイクリン系を含む術前化学療法では腋窩リンパ節転移を約30%減じ²⁾、さらにタキサン系を加えたレジメンでは約40%減じると報告されている^{5,6)}。当院では1998~2005年、約360例の乳癌症例に術前化学療法を実施してきた。術前化学療法の原発巣における効果は約85%以上の症例がPRであった。約25%の症例は原発巣がCRとなったが、これらの症例の腋窩リンパ節転移陽性率は25%で、早期乳癌のそれとほぼ同程度まで低下していることが確認された。このような術前化学療法が著効した症例に対して早期乳癌と同様にセンチネルリンパ節生検を実施し、腋窩郭清を省略することが可能かどうかを明らかにすることは非常に重要な課題である。

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検に関してはいまだ十分なエビデンスは得られていない。これまでの報告例はいずれも単一施設で少数

例の結果であり、大規模な臨床試験は行われていない。早期乳癌症例に対するセンチネルリンパ節生検と比較すると、術前化学療法後の症例の問題点は、①腫瘍径の大きな症例が対象になる、②腋窩リンパ節転移の存在するまたは存在した症例がより多く含まれる、③術前化学療法が腫瘍-リンパ管-リンパ節の流れに影響を与える可能性がある、④術前化学療法は、転移陽性であったセンチネルリンパ節とノンセンチネルリンパ節に同程度の効果があるのか、⑤術前化学療法後のn0の意義がまだ明らかになっていない、などがあげられる。これらの要因が術前化学療法のセンチネルリンパ節生検の妥当性を検証するうえで問題点となってきた。

一方、術前化学療法後の腋窩リンパ節の画像診断による転移診断はさらに困難であると容易に察せられる。必然的に侵襲的な手法であるセンチネルリンパ節生検法の介入が必要となってくる。しかし、③の問題が解決されないかぎり、手技としてその安全性は担保されないことになる。

術前化学療法後センチネルリンパ節生検法の海外での成績

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検についてこれまで報告されてきた単一施設の成績を表6にまとめた⁷⁻¹⁸⁾。多くは少数例での報告となっている。腫瘍径は平均3.3~5.5cmで、T1~T4を対象とし、また、リンパ節転移が認められる症例も含めた試験も報告されている。これらのセンチネルリンパ節の同定率は84~93%程度で、早期乳

表 6 術前化学療法後センチネルリンパ節生検：単施設の成績

	症例数	病期	平均腫瘍径(cm)	同定数(%)	偽陰性数(%)
Breslin ら(2000) ⁷⁾	51	II or III	5.0	43(84.3)	3(12)
Miller ら(2002) ⁸⁾	35	T1-3N0	3.5	30(86.0)	0(0)
Stearns ら(2000) ⁹⁾	34	T3-4, any N	5.0	29(85.0)	3(14)
Haid ら(2001) ¹⁰⁾	33	T1-3, any N	3.3	29(88.0)	0(0)
Julian ら(2002) ¹¹⁾	31	I or II	NS	29(93.5)	0(0)
Tafra ら(2001) ¹²⁾	29	Any T, N0	NS	27(93.0)	0(0)
Nason ら(2000) ¹³⁾	15	T2-4, N0	NS	13(87.0)	3(33)
Shimazu ら(2004) ¹⁴⁾	47	II or III	4.5	44(93.6)	4(12)
Kinoshita ら(2006) ¹⁵⁾	77	T2-4, any N	4.8	72(93.5)	3(11)
Lee ら(2007) ¹⁶⁾	219	N+	3.4	179(77.6)	7(6)
Shen ら(2007) ¹⁷⁾	69	T1-4, N+	4.0	64(92.8)	10(25)
Gimbergues ら(2008) ¹⁸⁾	129	T1-3, any N	4.0	121(93.8)	8(14)

表-7 術前化学療法後センチネルリンパ節生検：多施設の成績

	症例数	手技(色素/RI)	同定率(%)	偽陰性率(%)
Mamounas ら ¹⁹⁾ (NSABP B-27)	428	Blue dye	78	14
		Radiocolloid	89	5
		Combination	88	9
		All techniques	85	11
Krag ら ²⁰⁾	443	Radiocolloid	93	11
Tafra ら ²¹⁾	529	Combination	87	13
McMaster ら ²²⁾	806	Blue dye or radiocolloid	86	12
		Combination	90	6
		All techniques	88	7

癌の成績よりやや低い程度である。偽陰性率は0~33%とばらつきを認める。これら7施設の報告をまとめると、全体としての同定率は88.7%で、偽陰性率は5.3%である。ただし、偽陰性率に関してはNason らの15例での33%という報告と少数例を対象にした0%という報告を除けば、10~15%程度という成績が臨床的にも妥当なのではないかと推測する。

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検のこれまで報告されてきた多施設の成績を表7にまとめた¹⁹⁻²²⁾。Mamounas らは、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial(NSABP B-27)のAC4サイクルにdocetaxelを加えた術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検が試みられた428例の成績を報告している¹⁸⁾。試験が多施設にわたるためセンチネルリンパ節生検手技はまちまちであるが、全体としての同定率は85%、偽陰性率は11%という結果である。その他の3つの多施設からの報告も同定率が90%前後、偽陰性率が10%前後と早期乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の成績と遜色のない結果が報告されている。

また、これらの結果からわかることは、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行う際には色素法単独より色素法にRI法を併用したほうが成績がよいということである。

2007年にM. D. Andersonのグループは、化学療法前に細胞診で腋窩リンパ節転移陽性を確認した少数例で化学療法後センチネルリンパ節生検の高い偽陰性率(25%)を報告している¹⁷⁾。2008年にはフランスのGimbergues らが、化学療法前N0

症例の高い正診率(偽陰性率0%)とT3症例およびN⁺症例における高い偽陰性率(28.5%, 29.6%)を報告した¹⁸⁾。これらの報告におけるセンチネルリンパ節の同定率は十分に高い結果となっている。

一方、Lee らは2007年に化学療法前に超音波検査やCT検査で腋窩リンパ節転移陽性と診断された219例の化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果を報告している。センチネルリンパ節生検の結果は低い同定率となったが、偽陰性率は同等であった¹⁶⁾。このように化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果はいまだに一致しないのが現状である。

● おわりに

治療の個別化と術前薬物療法を含めた集学的治療の進歩により、局所治療の縮小化は確実に進んできている。術前薬物療法後に外科的治療計画を立てる際には、薬物療法前後の画像診断(マンモグラフィ、超音波検査、MRIまたはCTなど)の情報と、針生検時に採取された検体から得られるサブタイプやバイオマーカーの情報を組み合わせ、治療効果を推測して方針を決定することが大切である。

文献

- 1) Fisher, B. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **8**: 2672-2685, 1998.
- 2) Fisher, B. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **15**: 2483-2493, 1997.
- 3) Mieog, J.S. et al.: Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007. (CD005002)
- 4) Marui, D. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**: 188-194, 2005.
- 5) Mamounaus, E. et al.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*,

- 21 : 36a, 2002.
- 6) Gianni, L. et al.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **21** : 34a, 2002.
 - 7) Breslin, T. M. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **18** : 3480-3486, 2000.
 - 8) Miller, A. R. et al.: *Ann. Surg. Oncol.*, **9** : 243-247, 2002.
 - 9) Stearns, V. et al.: *Ann. Surg. Oncol.*, **9** : 235-242, 2000.
 - 10) Haid, A. et al.: *Cancer*, **92** : 1080-1084, 2001.
 - 11) Julian, T. B. et al.: *Am. J. Surg.*, **184** : 315-317, 2002.
 - 12) Tafra, L. et al.: *Am. J. Surg.*, **182** : 312-315, 2001.
 - 13) Nason, K. S. et al.: *Cancer*, **89** : 2187-2194, 2000.
 - 14) Shimazu, K. et al.: *Cancer*, **100** : 2555-2561, 2004.
 - 15) Kinoshita, T. et al.: *Am. J. Surg.*, **191** : 225-229, 2006.
 - 16) Lee, S. et al.: *Breast Cancer Res. Treat.*, **102** : 283-288, 2007.
 - 17) Shen, J. et al.: *Cancer*, **109** : 1255-1263, 2007.
 - 18) Gimbergues, P. et al.: *Ann. Surg. Oncol.*, **15** : 1316-1321, 2008.
 - 19) Mamounas, E. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **23** : 2694-2702, 2005.
 - 20) Krag, D. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **339** : 941-946, 1998.
 - 21) Tafra, L. et al.: *Ann. Surg.*, **223** : 51-59, 2001.
 - 22) McMaster, K. M. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **18** : 2560-2566, 2000.

* * *

乳癌診療における術前薬物療法と外科治療の現状

国立がん研究センター中央病院乳腺外科科長

木下貴之

summary

乳癌に対する術前化学療法は術後化学療法と効果は変わらず、術前化学療法に適応のある患者には標準治療となっている。術前化学療法の効果により多くの場合は縮小手術が可能となるが、画像診断で不明瞭になるなど、治療効果が高いほど切除方法の決定には注意が必要である。

key words

乳癌, 術前化学療法, 術前内分泌 (ホルモン) 療法, 乳房温存療法, センチネルリンパ節生検

はじめに

乳癌に対する薬物療法の変遷は、再発後治療から始まり、その後は術後補助療法となり、今日では術前治療も行われるようになってきている。その理由は、再発後に化学療法を行っても延命効果はほとんど得られず、無効例にはさらなるQOL低下を招くことがあるからである。一方、術後療法では、化学療法やホルモン療法での数多くの前向き無作為化臨床試験の成績によって無病生存率、全生存率ともに向上することが明らかになってきた¹⁾。さらに、化学療法を術前に行っても術後に行っても無病生存率、全生存率に差がないことも、いくつかの前向き無作為化臨床試験の成績によって示された²⁾。

術前に化学療法を行うことにより、①乳房温存できない症例がその腫瘍縮小効果により可能になること、②薬物療法に対する効果判定ができること、③主に化学療法によって病理学的に腫瘍が消失した症例では予後が良い

ことが判明する³⁾、などのメリットがある。こうした治療効果を踏まえてレジメンの変更や治療法の選択を行えば、あらかじめ決められた術後の治療を行うよりは治療成績が向上し、副作用のみの無効な治療を受けずに済むという効果も生まれる。

本稿では、術前薬物療法の進歩について概説するとともに、それに対応する外科治療の問題点についても述べる。

術前薬物療法の適応と意義

術前薬物療法は実地臨床として普及しつつある。当初は切除不能な局所進行乳癌を適応としていたが、現在は手術可能な早期乳癌にまで適応が広がっている。当院では腫瘍径3 cm以上、または腋窩リンパ節転移陽性例に適応を限っているが、基本的には術後薬物療法の適応と同じであると考え、術前化学療法の利点と欠点を表1にまとめた。

術前化学療法の意義は、①術後薬物療法と同じように再発抑制効果、延命効果がある、

表1 術前化学療法の利点と欠点

<利 点>

- ①薬剤の抗腫瘍効果を比較的短期に判定できる
- ②化学療法の反応性が予後予測因子となる可能性がある
- ③乳房温存療法の適応拡大につながる
- ④原発巣の腫瘍縮小効果を患者が体感でき副作用に耐える励みになる

<欠 点>

- ①非浸潤がんに対しては過剰治療となる
- ②化学療法後の手術に際してリスクが高くなる可能性がある
- ③手術までのがんと共存する長い時間が患者の精神的負担となる
- ④治療効果が不十分であった場合、局所治療の開始の遅れが問題となる
- ⑤センチネルリンパ節生検法の精度がやや落ちる

②臨床的抗腫瘍効果〔完全奏効 (complete response; CR) + 部分奏効 (partial response; PR)〕が80~90%で認められる, ③病理学的完全奏効 (pathological complete response; pCR) は20~30%の症例で認められ, これらの症例は予後が良いことが分かる, ④腫瘍縮小効果が得られた症例は縮小手術が可能になることがある, などが挙げられる。

術前化学療法の発展

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-18, -27³⁾ あるいはInstitut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS)⁴⁾ などの臨床試験の結果により術後化学療法との同等性が証明され, 術前化学療法が普及するようになった。また, これらの結果からpCRが予後に相関することが明らかになった。引き続き, GeparDuo⁵⁾ やNSABP B-27等の試験においてpCR率を向上させるためのレジメンの開発が行われた。単剤よりも併用化学療法のほうでpCR率が高くなり, 併用化学療法でも同時併用では異時併用と比較して効果は同じであるが副作用が多くなることが分かった。また, サイクル

数を多くすればpCR率は向上するが, 別のレジメンを組み合わせるほうでpCR率が高くなることがAberdeen試験⁶⁾により証明された。

現在は感受性を考慮に入れた個別化治療法の時期に入っており, HER2/neu蛋白発現陽性の乳癌に対してはトラスツズマブの併用によりpCR率を大幅に向上させることに成功している⁷⁾。ホルモン受容体陽性乳癌はホルモン受容体陰性乳癌と比較して, 化学療法には感受性が低く, pCR率が低いことが報告されている⁸⁾。さらには, エストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) やプロゲステロン受容体 (progesterone receptor; PgR), HER2蛋白, Ki67に加えて, 21-gene signature (Oncotype DX[®]) や70-gene profile (MammaPrint[®]) などの遺伝子発現プロファイルの情報を組み合わせた, 予後や治療効果予測が可能な術前治療を実用化するための臨床試験が進められている。

術前化学療法のレジメン

術前化学療法のレジメンは, ホルモン受容体, HER2蛋白発現状況により異なる。針生

検で得られた検体を用いて効果予測因子を検討し、最も腫瘍縮小の可能性が高いレジメンを用いる。

③ER陽性, HER2蛋白過剰発現のない

乳癌の場合

一般的には内分泌(ホルモン)療法を中心に治療を行う。化学療法の追加に関しては、腫瘍径や腋窩リンパ節転移の有無, Ki67 labeling index, 遺伝子発現プロファイルの情報を組み合わせて検討する。

④ER陰性, HER2蛋白過剰発現のある

乳癌の場合

ERが陰性でHER2蛋白過剰発現のある乳癌に対しては、トラスツズマブを含んだレジメン〔例：AC(ドキソルビシン+シクロホスファミド)またはFEC(フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド)→weekly パクリタキセル+トラスツズマブ〕を用いることによって高いpCR率を達成できる。トラスツズマブは、術前のみでなく術後一定期間使用したほうが再発抑制効果につながると考えられる。

⑤ER陰性, PgR陰性, HER2蛋白陰性の

乳癌の場合

いわゆるトリプルネガティブ乳癌には、標準的化学療法が非常によく効く群と完全抵抗性の群がともに含まれている。有効な薬剤が模索されているが、決定的に優れた薬剤あるいはレジメンは新たに開発されていない。現状では乳癌の標準的レジメン(例：ACまたはFEC→weekly パクリタキセル)を用いるのが妥当である。

術前内分泌療法のエビデンス

術前内分泌療法は術前化学療法と比較して、pCRを得ることはごく稀であり、腫瘍の縮小による乳房温存率の向上のみが明らかなメリットと言える。閉経後患者に対しては、予後

への影響は明らかではないが、乳房温存率が向上することがあるため実施可能である。一方、閉経前患者に対しては、意義が明らかではないので勧められない。いくつかの閉経後乳癌患者に対する術前内分泌療法の試験で、アロマターゼ阻害薬のほうがタモキシフェンより臨床的奏効率が高いことが証明されたが、生存率や無病生存率を検討した試験ではないため、現状では術前内分泌療法は標準的治療とは言えない。

日本乳癌学会編集の『乳癌診療ガイドライン①薬物療法2010年版』⁹⁾における術前薬物療法に関するガイドラインを抜粋し表2に示した。

術前化学療法と乳房温存療法

前記したように、術前化学療法を手術可能な乳癌に対してまで適応を広げるに当たり、最も重要なエビデンスを生み出した臨床試験はNSABP B-18である。がん細胞の発生から増殖、進展という経過において、手術の前後のどちらにAC4コースの化学療法が行われても、無病生存率、生存率ともに変わりがなかったというデータが報告され、乳房温存率の向上を目指して、手術可能な乳癌にまで術前薬物療法が標準的に使用されるようになった。

ここで留意すべき点は、近年の術前化学療法試験の対象には比較的早期の乳癌も含まれており(図1)、NSABP B-18試験では乳房温存率は術後化学療法群で60%であるのに対して、術前化学療法群では68%と有意差は認められるものの大きな違いはないということである。術前化学療法により触診上計測が不能になった臨床的完全奏効(clinical complete response; cCR)は36%であったが、病理組織学的検査により浸潤がんが消失したpCRは、その1/4の9%にすぎなかった。すなわち、

表2 術前薬物療法に関するガイドライン

外科治療		推奨度	
CQ4	術前化学療法にて縮小した浸潤性乳癌に対する乳房温存療法は勧められるか	B	術前化学療法で良好に縮小した浸潤性乳癌に対する乳房温存療法は勧められる
CQ14	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略は勧められるか	C	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による郭清省略を勧める根拠は未だに不十分である
薬物療法		推奨度	
CQ1	ホルモン受容体陽性原発乳癌に対して術前内分泌療法は勧められるか	C1	閉経後患者に対して術前内分泌療法を行った場合、予後への影響は明らかでないが、乳房温存率は向上する
		C2	閉経前患者に対する術前内分泌療法の意義は明らかでないので基本的には勧められない
CQ2	手術可能浸潤性乳癌に対して術前化学療法は勧められるか	B	術後化学療法と同等の生存率が得られるため、術後化学療法が必要と考えられる患者に対して術前化学療法は勧められる

(文献⁹⁾¹²⁾より作成)

術前治療によって分かりにくい形態で遺残するがん細胞の評価がより困難になってくる可能性がある。言い換えると、縮小手術を適応する際には、治療前後の画像診断を基にきわめて慎重に実施すべきである。

実際、NSABP B-18の8年経過観察のデータでは、術前化学療法群と術後化学療法群では局所再発率に有意差はなかったものの、それぞれ9.9, 7.1%であり、術前化学療法群ではがん細胞の遺残の可能性がより高く治療計画は十分な注意が必要としている。さらにNSABP B-27では、術前AC4コースに続き、T(ドセタキセル)4コースを加えた場合、cCRは63.6%とさらに向上し、pCRは18.9%となった。このように、しこりを触れないcCRの割合は増えている一方で病理学的にがん細胞が残存する症例は存在することから、術前化学療法に伴う画像診断はますます重要となってきている。

術前化学療法に関する臨床試験のメタ解析では、25.6%の症例で予定手術が縮小化された、すなわち乳房温存療法が可能となったと報告されている¹⁰⁾。我が国のガイドラインでも術前化学療法で縮小した乳癌に対する乳房温存療法は勧められるとしている(表2)。一方で、術後療法と比較して、術前療法では局所再発が高率であることもメタ解析で報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。ただし、この解析には術前化学療法後に局所治療として照射のみを行った試験も含まれており、これらの症例を除外するとその差はなくなる。したがって、術前化学療法後には手術療法を行うことが推奨される。

切除範囲に関しては、原則としてなるべく治療前の存在範囲を切除して評価することが基本であるが、各種画像診断や腫瘍の形態から著効例では思い切って小さく切除することも可能である。この場合には、切除断端の術

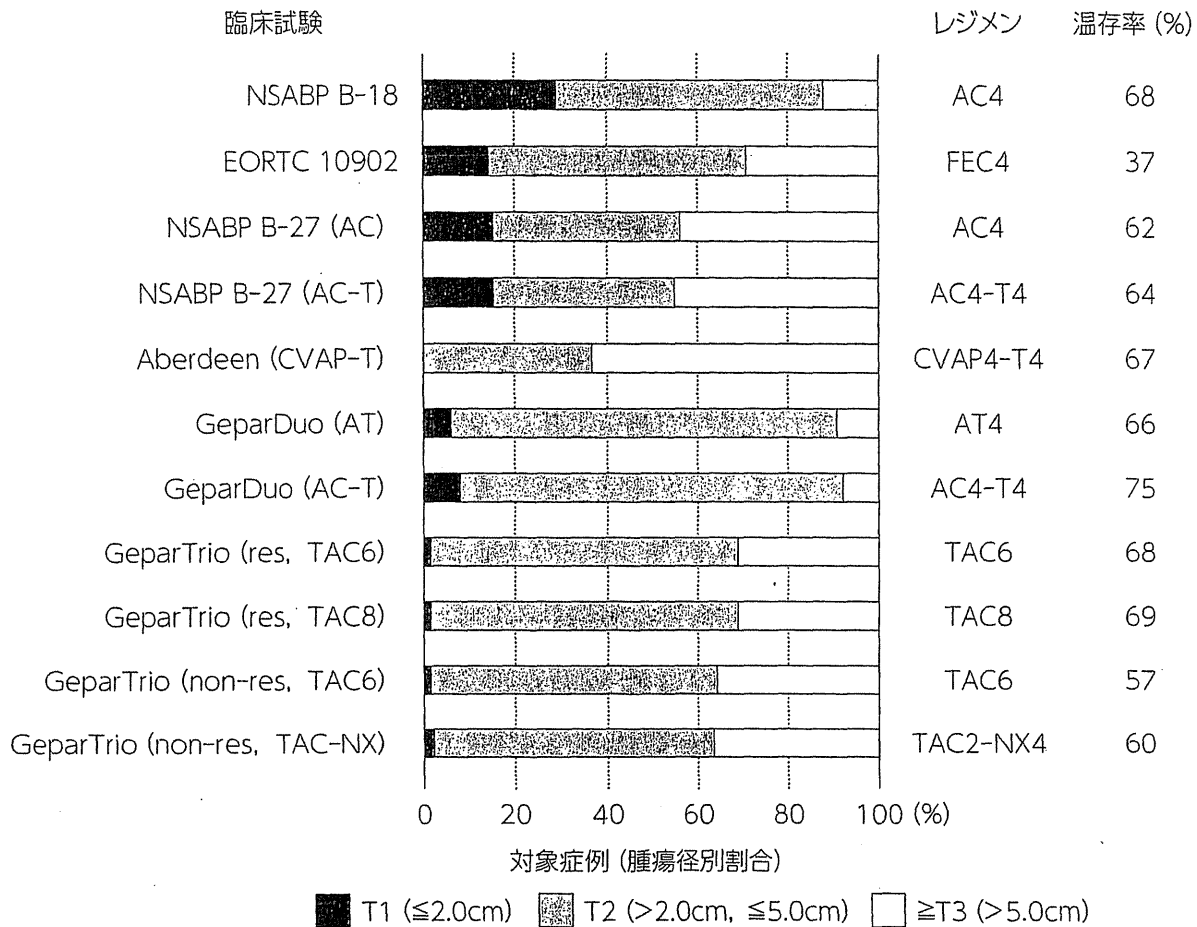


図1 主な術前化学療法の臨床試験における乳房温存率

AC: ドキソルビシン+シクロホスファミド, FEC: フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド, T: ドセタキセル, CVAP: シクロホスファミド+ビンクリスチン+ドキソルビシン+プレドニゾロン, AT: ドキソルビシン+ドセタキセル, TAC: ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド, NX: ビノレルビン+カペシタビン.

res: 反応性, non-res: 不応性

中迅速病理診断を駆使して、一時的に縮小している浸潤がんの取り残しを防ぐように努める。

術前化学療法とセンチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検はすでに早期乳癌に対する標準的手技となっているが、術前化学療法を行うような症例に対する評価は定まっていない。日本乳癌学会編集の『乳癌診療ガイドライン①治療編2011年版』¹²⁾では、術

前化学療法後センチネルリンパ節生検の推奨グレードは、術前化学療法前N0症例がC1(行うことを考慮してもよい), N1以上の症例がC2(基本的に勧められない)となっている。術前化学療法の前と後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点を表3にまとめた。

乳癌術後薬物療法の適応が原発巣のホルモン受容体, HER2蛋白の過剰発現等の結果によって決定されること, およびセンチネルリンパ節に転移を認めても腋窩リンパ節郭清を

表3 術前化学療法の前後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点

術前化学療法前	術前化学療法後
病期決定が正確	病期決定が不正確
手術が2回になる	手術が1回で済む
同定率は通常通り	同定率がやや劣る
正診率は通常通り	正診率がやや劣る
奏効例でも腋窩郭清省略不可	奏効例では腋窩郭清省略可能

実施しなかった群と腋窩リンパ節郭清群を比較して無病生存率は変わらなかったという American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z-11 試験の報告¹³⁾ から、大部分の症例では術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検が施行されるような流れになるであろう。

おわりに

乳癌治療の個別化と術前薬物療法を含めた集学的治療の進歩により、局所治療の縮小化は当然の流れである。術前薬物療法後に外科的治療計画を立てる際には、薬物療法前後の画像診断の情報と針生検時に採取された検体から得られるサブタイプやバイオマーカーの情報を組み合わせて、治療効果を推測して方針を決定することが大切である。

文献

- 1) Fisher B, et al : J Clin Oncol 16 : 2672, 1998.
- 2) Fisher B, et al : J Clin Oncol 15 : 2483, 1997.
- 3) Rastogi P, et al : J Clin Oncol 26 : 778, 2008.
- 4) Mauriac L, et al : Ann Oncol 10 : 47, 1999.
- 5) Jackisch C, et al : Clin Breast Cancer 3 : 276, 2002.
- 6) Heys SD, et al : Clin Breast Cancer (Suppl) 2 : S69, 2002.
- 7) Buzdar AU, et al : Clin Cancer Res 13 : 228, 2007.
- 8) Bhargava R, et al : Cancer 116 : 1431, 2010.
- 9) 日本乳癌学会 編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①薬物療法2010年版，金原出版，東京，2010，p15.
- 10) Mieog JS, et al : Cochrane Database Syst Rev 2 : CD005002, 2007.
- 11) Mauri D, et al : J Natl Cancer Inst 97 : 188, 2005.
- 12) 日本乳癌学会 編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編2011年版，金原出版，東京，2011.
- 13) Giuliano AE, et al : JAMA 305 : 569, 2011.