

taxane therapy, achieving response rates of 20–29 % and a median survival in excess of 1 year [10, 11].

On the basis of these findings, the docetaxel/capecitabine regimen has been demonstrated to be well tolerated and effective for neoadjuvant treatment of stage II/III or locally advanced breast cancer [12–14]. Another study by O'Shaughnessy and colleagues also demonstrated a superior clinical response and survival outcome when the docetaxel/capecitabine regimen was compared with docetaxel alone in women with anthracycline-pretreated MBC [15]. However, these studies [12–15] did not undertake analyses to identify the tumor characteristics that define patients likely to respond to neoadjuvant docetaxel/capecitabine treatment.

Our randomized trial compared the efficacy of preoperative FEC followed by docetaxel with or without capecitabine in patients with early-stage breast cancer and assessed biomarkers that may be used to identify responders, in order to establish individualized treatment regimens.

Patients and methods

Study design

This multicenter, randomized, open study compared the efficacy of 4 cycles of FEC followed by 4 cycles of docetaxel and capecitabine or 4 cycles of docetaxel alone as neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. The study was approved by the Institutional Review Board of the Organisation of Oncology and Translational Research and conducted according to the Declaration of Helsinki. The primary endpoint was the pCR rate; secondary endpoints included toxicity, clinical response, frequency of breast and axillary lymph node conservation surgery, DFS, and overall survival (OS).

Patient eligibility

Women (20–70 years) with histologically confirmed operable invasive breast adenocarcinoma (T1C-3, N0, M0 (>1 cm)/T1-3, N1, M0) were eligible. In women without clinically suspicious axillary adenopathy, the primary breast tumor had to be >1 cm in diameter; patients with clinically suspicious axillary adenopathy could present with a primary tumor of any size (in accordance with cancer staging as per the American Joint Committee on Cancer).

Inclusion criteria were as follows: no prior treatment for breast cancer, Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–1, white blood cell count >4,000–12,000 mm³ or neutrophil count >2,000 mm³, platelets >100,000 mm³, hemoglobin >9.5 g/dL, bilirubin <1.25× institutional upper limit of normal (ULN), creatinine <1.5× institutional ULN, creatinine clearance >30 mL/

min, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase <1.5× institutional ULN, a normal electrocardiogram for cardiac function, and left ventricular ejection fraction of >60 %.

Exclusion criteria included uncontrolled medical conditions, significant interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis, suspected of infection with fever, symptomatic varicella, required treatment for pleural or pericardial effusions, severe edema, severe peripheral neuropathy, required steroid pre-treatment, severe psychiatric disorders, inflammatory breast cancer, bilateral cancer (if both tumors were within the inclusion criteria, bilateral cancer was not excluded), and a history of other malignancies within the last 5 years (except for adequately treated non-melanoma skin cancer or carcinoma in situ of the cervix).

Study treatment

Patients were scheduled to receive 4 cycles of intravenous FEC (5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) on day 1 every 3 weeks. Patients who completed 4 FEC cycles were randomly assigned to receive either 4 cycles of docetaxel (75 mg/m², on day 1) plus capecitabine (825 mg/m² twice daily on days 1–14) or 4 cycles of docetaxel alone (75 mg/m², on day 1) every 3 weeks. For patients with a creatinine clearance of 30–50 mL/min, the initial dose of capecitabine was reduced to 75 % of the planned dose. Patients with disease progression while on FEC were excluded from randomization. A maximum 25 % dose reduction and 3-week dose delay were permitted for adverse events. Whereas a 75 % dose level was used as the initial dose for patients with low creatinine clearance, a further 25 % dose reduction was permitted for adverse events. Treatment prior to docetaxel comprised dexamethasone (8 mg oral; administered the morning and night before docetaxel). In addition, dexamethasone (10 mg intravenous) was administered 30 min before docetaxel. If a patient missed the 8 mg oral dexamethasone, the 10 mg intravenous dose was still administered and docetaxel administration occurred as planned. Primary surgery was undertaken within 3–6 weeks of neoadjuvant chemotherapy completion. Supportive care and postoperative endocrine or radiation therapy were administered at the investigator's discretion. No patients received trastuzumab before surgery, as it was not approved in Japan at the time of the study.

Study assessments

Pre-enrolment assessments included medical history, physical examination, blood chemistry, bilateral mammogram, bone and computed tomography scans. Initial diagnosis of invasive adenocarcinoma was made by core needle biopsy.

Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) status were confirmed by immunohistochemistry (IHC) before randomization. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status was confirmed by IHC or fluorescent in situ hybridization. For biomarker analysis, IHC was undertaken using a mouse anti-human TP monoclonal antibody (Chugai Pharmaceutical Co., Japan). TP immunoreactivity was detected in the cytoplasm of carcinoma cells and semi-quantitative evaluation was undertaken using >1,000 carcinoma cells in each case. Ki67 immunostaining was performed using MIB1 monoclonal antibody (Dako Co.Ltd.) as previously described [16]. Briefly, Ki67 was stained after overnight preparation using a 1:100 dilution of the antibody. Evaluation of Ki67 was performed by counting $\geq 1,000$ carcinoma cells from each patient in the hot spots and the percentage of immunoreactivity was subsequently determined by a labelling index [17].

Clinicopathological assessments were undertaken at the central laboratory (Department of Anatomic Pathology, Tohoku University, Graduate School of Medicine, Japan). The clinical response was evaluated in accordance with the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors guidelines. Tumor response evaluation was performed after cycles 4 and 8, and after each cycle where possible pCR was defined as no histological evidence of invasive carcinoma, or the appearance of only non-invasive or in situ carcinoma on pathologic examination of the surgical specimen. When histological diagnosis of pCR was difficult based on hematoxylin-eosin-stained tissue sections, irrespective of whether carcinoma cells were present as ductal carcinoma in situ components, immunohistochemistry of myoepithelial markers such as cytokeratin 5/6 and p63 was used to determine the presence of invasive carcinoma [18–20]. Toxicity was graded and reported according to the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.

Statistical analysis

Following a reported 16 % pCR rate when FEC was followed by docetaxel alone in the JBCRG 01 trial [7], it was determined that 434 assessable patients were required for randomization to achieve 80 % power for the detection of an increase in the proportion of pCR rate of the docetaxel/capecitabine versus docetaxel group. Differences in pCR rates were calculated using a one-sided Chi square test with Schouten collection at the alpha level of 5 %; 95 % confidence interval (CI) was also calculated. In predictive factor analysis, the interaction of pCR with Ki67 as a continuous variable was explored using the subpopulation treatment effect pattern plots (STEPP) method. For each risk factor, the odds ratio (OR) for pCR and 95 % CI was calculated using simple and multivariate logistic regression

models. DFS and OS were calculated using the Kaplan–Meier method. For each prognostic factor, hazard ratio (HR) for DFS and 95 % CI was calculated using the simple Cox model. Factors associated with DFS in univariate analysis were included in the multivariate Cox model.

Results

Patient population

A total of 504 patients were enrolled into the study (15 centers in Japan, 1 in China, and 1 in Hong Kong), 27 of whom withdrew during FEC therapy. Following FEC therapy, 239 patients were randomly assigned to the docetaxel/capecitabine group and 238 patients to the docetaxel alone group; all 477 patients were included in the intent-to-treat (ITT) population. Patients randomized to both groups were well balanced with respect to age, menopausal status, and baseline tumor characteristics (Table 1).

Treatment administration and study completion

No significant differences were observed in the delivery of FEC therapy between the treatment groups. However, the relative dose intensities for docetaxel were significantly lower in the docetaxel/capecitabine group than in the docetaxel alone group ($p = 0.0006$). A 25 % dose reduction was required for 33 % (79/239) of patients in the docetaxel/capecitabine group and 5.9 % (14/238) of patients in the docetaxel alone group. The rate of completion after the initial dose was significantly lower in the docetaxel/capecitabine group compared with the docetaxel alone group (44.8 and 88.7 %, respectively; $p < 0.0001$). Study discontinuation was significantly higher in the docetaxel/capecitabine (53/239; 22 %) group compared to docetaxel alone (13/238, 5.5 %; $p < 0.0001$). The majority of study withdrawals were attributed to drug toxicity (docetaxel/capecitabine: 31/53 patient; docetaxel alone: 9/13 patients; Fig. 1).

Clinical and pathological response

The overall response rate (cCR and cPR) was 88.3 % (211/239) in the docetaxel/capecitabine group and 87.4 % (208/238) in the docetaxel group; no significant differences in clinical response were noted. The proportion of BCS was 70.7 % (169/239) in the docetaxel/capecitabine group and 71.4 % (170/238) in the docetaxel group; the proportion of axillary lymph node conservation surgery was 28.9 % (69/239) and 27.7 % (66/238), respectively (data not shown).

The pCR rate was 23 % in the docetaxel/capecitabine group and 24 % in the docetaxel group ($p = 0.748$;

Table 1 Baseline patient demographics and clinical characteristics

Number	Total 504	FEC only 27	FEC + T 238	FEC + TX 239	<i>p</i> value
Age					
Median	49.0	47.0	49.0	49.0	W:0.8769
Range	25.0–70.0	28.0–65.0	25.0–68.0	25.0–70.0	
Menopausal status					
Premenopausal	282 (56.0 %)	16 (59.3 %)	133 (55.9 %)	133 (55.6 %)	C:0.9590
Postmenopausal	222 (44.0 %)	11 (40.7 %)	105 (44.1 %)	106 (44.4 %)	
Initial tumor size					
Median	3.5	3.5	3.5	3.5	W:0.7508
Range	0.8–10.5	2.0–10.5	0.8– 8.0	1.0– 9.0	
Axillary lymph nodes*					
Positive	280 (55.6 %)	12 (44.4 %)	134 (56.3 %)	134 (56.1 %)	C:0.9586
Negative	224 (44.4 %)	15 (55.6 %)	104 (43.7 %)	105 (43.9 %)	
Clinical stage					
I	5 (1.0 %)	0 (0.0 %)	2 (0.8 %)	3 (1.3 %)	C:0.9170
IIA	218 (43.3 %)	12 (44.4 %)	100 (42.0 %)	106 (44.4 %)	
IIB	226 (44.8 %)	11 (40.7 %)	110 (46.2 %)	105 (43.9 %)	
IIIA	55 (10.9 %)	4 (14.8 %)	26 (10.9 %)	25 (10.5 %)	
Histologic type					
Infiltrating ductal carcinoma	491 (97.4 %)	25 (92.6 %)	233 (97.9 %)	233 (97.5 %)	C:0.1087
Infiltrating lobular carcinoma	8 (1.6 %)	1 (3.7 %)	1 (0.4 %)	6 (2.5 %)	
Mucinous carcinoma	1 (0.2 %)	0 (0.0 %)	1 (0.4 %)	0 (0.0 %)	
Invasive micropapillary carcinoma	1 (0.2 %)	0 (0.0 %)	1 (0.4 %)	0 (0.0 %)	
Infiltrated apocrine carcinoma	2 (0.4 %)	0 (0.0 %)	2 (0.8 %)	0 (0.0 %)	
Invasive small cell carcinoma	1 (0.2 %)	1 (3.7 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
Histologic type					
Infiltrating ductal carcinoma	491 (97.4 %)	25 (92.6 %)	233 (97.9 %)	233 (97.5 %)	C:0.7657
Otherwise	13 (2.6 %)	2 (7.4 %)	5 (2.1 %)	6 (2.5 %)	
Nuclear grade					
G1	86 (17.1 %)	8 (29.6 %)	42 (17.6 %)	36 (15.1 %)	C:0.6716
G2	243 (48.2 %)	14 (51.9 %)	110 (46.2 %)	119 (49.8 %)	
G3	167 (33.1 %)	5 (18.5 %)	81 (34.0 %)	81 (33.9 %)	
NA/ND	8 (1.6 %)	0 (0.0 %)	5 (2.1 %)	3 (1.3 %)	
ER					
Positive	327 (64.9 %)	15 (55.6 %)	157 (66.0 %)	155 (64.9 %)	C:0.7423
Negative	163 (32.3 %)	9 (33.3 %)	75 (31.5 %)	79 (33.1 %)	
NA/ND	14 (2.8 %)	3 (11.1 %)	6 (2.5 %)	5 (2.1 %)	
PgR					
Positive	242 (48.0 %)	10 (37.0 %)	113 (47.5 %)	119 (49.8 %)	C:0.5775
Negative	246 (48.8 %)	14 (51.9 %)	119 (50.0 %)	113 (47.3 %)	
NA/ND	10 (2.0 %)	3 (11.1 %)	6 (2.5 %)	1 (0.4 %)	
ER/PgR*					
Positive	331 (65.7 %)	15 (55.6 %)	158 (66.4 %)	158 (66.1 %)	C:0.8930
Negative	159 (31.5 %)	9 (33.3 %)	74 (31.1 %)	76 (31.8 %)	
NA/ND	14 (2.8 %)	3 (11.1 %)	6 (2.5 %)	5 (2.1 %)	
HER2*					
Positive	99 (19.6 %)	7 (25.9 %)	44 (18.5 %)	48 (20.1 %)	C:0.6576
Negative	380 (75.4 %)	17 (63.0 %)	183 (76.9 %)	180 (75.3 %)	
NA/ND	25 (5.0 %)	3 (11.1 %)	11 (4.6 %)	11 (4.6 %)	

ER estrogen receptor, FEC fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, HER2 Human epidermal growth factor receptor 2, NA not available, ND no data, PgR progesterone receptor, T docetaxel alone, TX docetaxel plus capecitabine

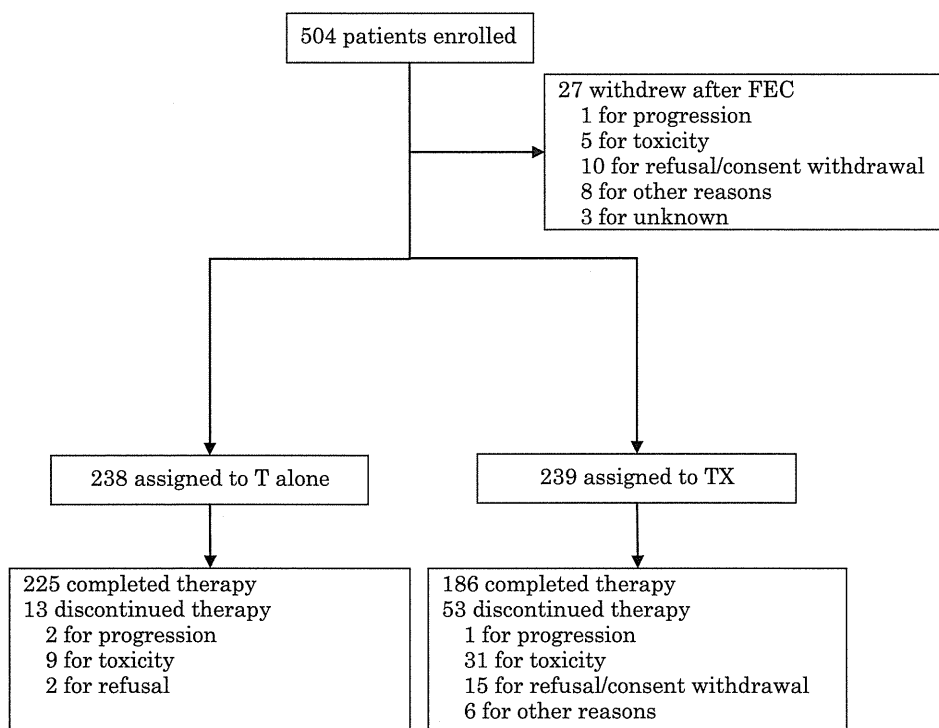


Fig. 1 Study completion. FEC: fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide; T: docetaxel alone; TX: docetaxel plus capecitabine

Table 2 Pathological response by (a) central assessment, (b) central assessment in patients who discontinued or received a reduced dose

	FEC (<i>n</i> = 27) % (95% CI)	TX (<i>n</i> = 239) % (95% CI)	T (<i>n</i> = 238) % (95% CI)	Difference (TX-T) (95 %CI)	<i>p</i> value
(a)					
pCR	7.4	23 (17.8–28.9)	24.4 (19.1–30.3)	−1.4 (−9.0 to 6.3)	0.7476
pINV	48.1 (28.7–68.1)	72.4 (66.3–78.0)	71.4 (65.2–77.1)	1	
Missing*	44.4 (25.5–64.7)	4.6 (2.3–8.1)	4.2 (2.0–6.7)	0.4	
(b)					
pCR	7.4	23 (17.8–28.9)	24.4 (19.1–30.3)	−1.4 (−9.0 to 6.3)	0.7476
With discontinuation		(<i>n</i> = 12/53)	(<i>n</i> = 1/13)		
pCR	–	22.6 (12.3–36.2)	7.7 (0.2–36.0)	14.9 (−3.4 to 33.3)	
With dose reduction		(<i>n</i> = 19/79)	(<i>n</i> = 2/14)		
pCR	–	24.1 (15.1–35.0)	14.3 (1.8–42.8)	9.8 (−10.8 to 30.4)	

pCR pathological complete response, pINV pathological presence of invasive tumor, * patients missing post-baseline mainly due to discontinuation as a result of toxicity, CI confidence interval, FEC 5-fluorouracil–epirubicin–cyclophosphamide, TX docetaxel plus capecitabine, T docetaxel alone

Table 2a). However, we observed an interesting trend in the subset of patients who had discontinued treatment or received a 25 % dose reduction. Despite treatment withdrawal, 12/53 in the docetaxel/capecitabine group and 1/13 in the docetaxel group achieved a pCR with rates of 22.6 and 7.7 %, respectively. A similar trend was observed in the 33.1 % (79/239) and 5.9 % (14/238) who received a 25 % dose reduction and achieved pCR rates of 24.1 % (19/79) and 14.3 % (2/14), respectively (Table 2b).

Although not statistically significant, pCR rates were higher in the docetaxel/capecitabine group in comparison to the docetaxel group in this subpopulation.

Disease-free and overall survival

After a median 4.5-year follow-up, the 3-year DFS was estimated at 92.7 % in the docetaxel/capecitabine group and 90.7 % in the docetaxel group. Four patients were

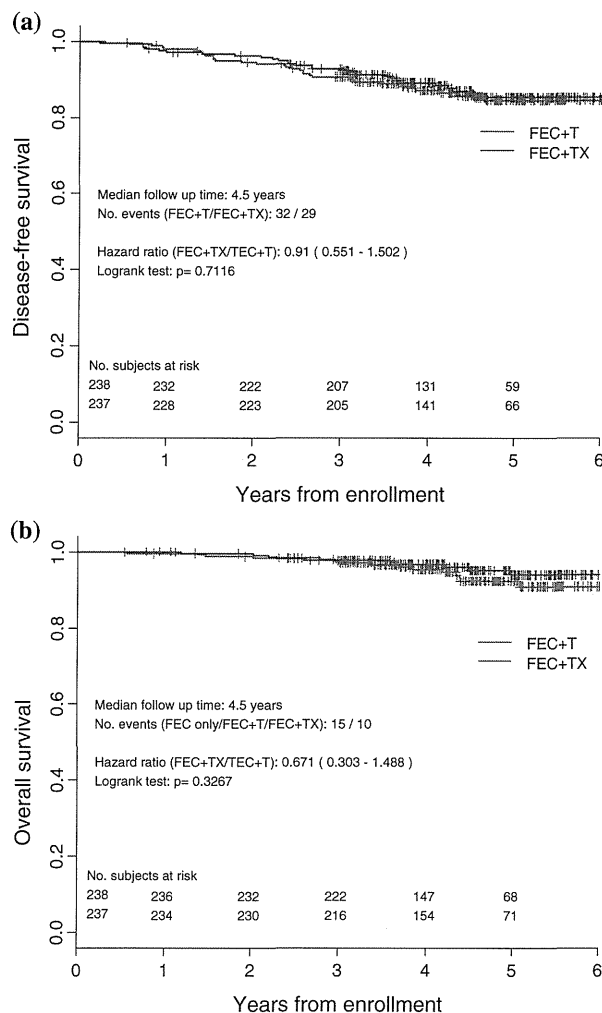


Fig. 2 a Disease-free survival. b Overall survival. FEC: fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide; T: docetaxel alone; TX: docetaxel plus capecitabine

excluded from the ITT population due to missing data. A total of 29 events occurred in the docetaxel/capecitabine group and 32 in the docetaxel group, with a HR of 0.910 (95 % CI 0.551–1.502; Fig. 2a). During follow-up, 10 deaths occurred in the docetaxel/capecitabine group and 15 in the docetaxel group, with a point of estimate HR of 0.671 (95 % CI 0.303–1.488; Fig. 2b).

Predictive factor analyses for pathological response and survival status

Subpopulation analysis for pathological response showed no significant difference between treatment groups (data not shown). To identify predictive factors for pathological response using age and Ki67 as continuous variables, an overlapping subpopulation of 84 patients was constructed and analyzed using the STEPP method. Although no

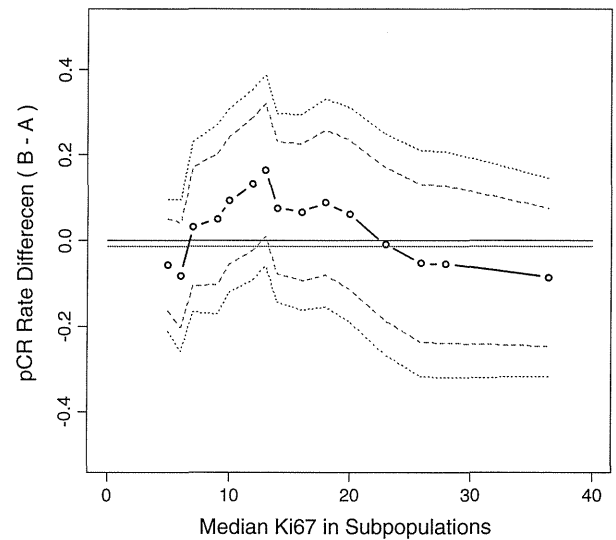


Fig. 3 STEPP analysis of the treatment effect of docetaxel/capecitabine compared with single-agent docetaxel as measured by pCR. Values >0 suggested that the combination regimen was better; <0 indicated that single-agent docetaxel was better. Difference in pCR is shown (dashed black lines) with corresponding 95 % CI (dashed red lines) and corresponding 95 % confidence band (dashed blue lines). Overall difference in pCR (solid horizontal red line) is shown

statistical significance was achieved, STEPP analysis indicated a trend in favor of improved pCR rate in patients with mid-range of Ki67LI (10–20 %) following docetaxel/capecitabine compared with docetaxel alone (Fig. 3). To further investigate the predictive value of Ki67 relative to pCR, univariate and multiple logistic regression models were fitted to calculate the odds ratio (OR) and 95 % CI for each risk factor.

Univariate analysis showed that nuclear grading, ER and/or PgR status, HER2 status, baseline Ki67 and TP-SI were all strongly associated with pCR (Table 3a). Multivariate analysis was performed using the predictive variables identified in the univariate analysis. To evaluate the effect of Ki67, a multivariate logistic regression analysis was undertaken in 410 patients with available baseline data for nuclear grading, ER and/or PgR, HER2, and Ki67. In the first model, all of these factors continued to be 15 % significant predictors for pCR. In the final model, pre-treatment levels of Ki67 proved to be a predictive factor for pCR, with an OR of 1.031 (95 % CI 1.014–1.048; $p = 0.0004$). Using this model, the random cross-validated sensitivity and specificity were 83.3 and 63.4 %, respectively (Table 3b).

Predictive factors for DFS were analyzed using a multiple Cox model in a landmark analysis (Online Resource). When pCR and postKi67 were included in the final model, tumor stage (I, IIa/III: HR 0.144, 95 % CI 0.051–0.404; IIb/III: HR 0.264, 95 % CI 0.107–0.651; $p = 0.0006$), cancer cell TP status (continuous variables: HR 0.966,

Table 3 Prediction of pCR using (a) simple logistic regression model, (b) multiple logistic regression model with Ki67

Factor	# pat	# res	OR	95 %CI	<i>p</i> value	
(a)						
Age						
≤49	248	56	0.880	0.577–1.343	0.5534	
≥50	229	57	1			
Initial tumor size						
≤2.0	29	7	1.047	0.409–2.682	0.9919	
2.1–4.0	315	75	1.028	0.637–1.659		
≥4.1	133	31	1			
Axillary lymph node						
Positive	268	62	0.932	0.610–1.426	0.7467	
Negative	209	51	1			
Menopausal status						
Pre	266	60	0.868	0.568–1.326	0.5135	
Post	211	53				
Stage						
I/IIa	54	211	1.849	0.818–4.179	0.3355	
IIb	51	215	1.671	0.738–3.786		
III	8	51	1			
Nuclear grading						
G1	78	9	0.240	0.112–0.517	<.0001	
G2	229	46	0.463	0.293–0.731		
G3	162	57	1			
ER and/or PgR						
Positive	327	58	0.265	0.167–0.422	<.0001	
Negative	116	52	1			
HER2						
Positive	62	33	4.552	2.604–7.958	<.0001	
Negative	380	76	1			
Baseline of Ki67 (%)						
≥10	299	95	4.572	2.348–8.903	<.0001	
<10	119	11	1			
Continuous	418		1.043	1.027–1.059	<.0001	
TP-CI						
1 + , 2 + , 3+	282	73	1.715	0.851–3.456	0.1316	
0	65	11	1			
2 + , 3+	119	33	1.332	0.801–2.213	0.2690	
0, 1+	228	51	1			
TP-SI						
1 + , 2 + , 3+	324	84	4.025	0.929–17.438	0.0627	
0	25	2	1			
2 + , 3+	197	59	1.979	1.182–3.315	0.0095	
0, 1+	152	27	1			
	OR	95 %CI	<i>p</i> value	Sensitivity specificity	ROC (95 % CI)	Contrast with final model
(b)						
Grading						
1	0.312	0.129–0.756	0.0027	Random cv	Apparent	
2	0.461	0.274–0.773		Sen: 0.8113	0.7510	

Table 3 continued

	OR	95 %CI	<i>p</i> value	Sensitivity specificity	ROC (95 % CI)	Contrast with final model
3	1			(0.6034, 0.8958)	(0.6999, 0.8021)	
ER and/or PgR						
Positive	0.384	0.230–0.642	0.0003			
Negative	1			Spe: 0.6097	Random cv	
HER2						
Positive	3.816	2.056–7.081	<.0001	(0.5517, 0.7391)	0.7353	
Negative	1				(0.6664, 0.7901)	
Grading						
1	0.402	0.163–0.991	0.00281	Random cv	Apparent	Apparent
2	0.536	0.316–0.909		Sen: 0.8000	0.7657	0.0147
3	1			(0.6599, 0.8889)	(0.7172, 0.8143)	(–0.0055, 0.0350)
ER and/or PgR						
Positive	00.413	0.247–0.692	0.0008			
Negative	1			Spe: 0.6458		
HER2						
Positive	3.522	1.890–6.563	<.0001	(0.5792, 0.7452)	Random cv	Random cv
Negative	1				0.7489	0.0168
Ki67 (%)						
≥10	2.718	1.331–5.549	0.0061		(0.6827, 0.7986)	(–0.0303, 0.041)
<10	1					
Grading						
1	0.418	0.169–1.035	0.0298	Random cv	Apparent	Apparent
2	0.530	0.312–0.900		Sen: 0.8333	0.7774	0.0264
3	1			(0.6735, 0.9400)	(0.7289, 0.8259)	(0.0015, 0.0513)
ER and/or PgR						
Positive	0.447	0.265–0.754	0.0026			
Negative	1			Spe: 0.6344	Random cv	Random cv
HER2						
Positive	3.794	2.038–7.065	<.0001	(0.5063, 0.7713)	0.7607	0.0274
Negative	1				(0.6993, 0.8099)	(–0.0175, 0.0596)
Ki67 (continuous)	1.031	1.014–1.048	0.0004			

#*pat* number of patients, #*res* number of responders, *CI* confidence interval, *ER* estrogen receptor, *HER2* human epidermal growth factor receptor 2, *OR* odds ratio, *PgR* progesterone receptor, *TP-CI* thymidine phosphorylase, interstitial, *TP-SI* thymidine phosphorylase, stromal *ER* estrogen receptor, *HER2* human epidermal growth factor receptor 2, *PgR* progesterone receptor, *OR* odds ratio

95 % CI 0.941–0.993; *p* = 0.0125), pCR, and post-treatment Ki67LI (pCR/Ki67 <10/≥10: HR 0.269, 95 % CI 0.110–0.655; *p* = 0.0038) were all significantly associated with DFS (Table 4).

Safety profile

The frequency of major adverse events (≥grade 3) of docetaxel/capecitabine and docetaxel group were as follows: leukopenia (36 and 34 %, respectively), neutropenia (38 and 34 %, respectively), febrile neutropenia (8 and 5 %, respectively), and hand-foot syndrome (15 and 2 %, respectively). Docetaxel/capecitabine was associated with more capecitabine-related toxicity, including hand-foot

syndrome, nausea, mucositis, and increased alanine aminotransferase. Six serious adverse events were reported for 3 patients in the docetaxel/capecitabine group (pneumonitic cough, muscle pain, neutropenia fever) and 3 patients in the docetaxel group (suicide, loss of eyesight of left eye, hematological toxicity). The event of suicide in the docetaxel alone group occurred after completion of treatment and was considered as unrelated to study treatment.

Discussion

We have presented results from a randomized study comparing preoperative capecitabine/docetaxel with docetaxel

Table 4 Hazard ratio for disease-free survival using a multiple cox model in landmark analysis

Factors	HR	(95 % CI)	<i>p</i> value
The final model			
Stage			
I/IIa	0.160	0.059–0.436	0.0016
IIb	0.390	0.170–0.893	
III	1		
ER and/or PgR			
Positive	0.468	0.235–0.932	0.0308
Negative	0.974	0.953–0.996	0.0193
TP-CP			
Continuous	1		
Extended model 1			
Stage			
I/IIa	0.170	0.065–0.444	0.0011
IIb	0.360	0.165–0.787	
III	1		
ER and/or PgR			
Positive	0.327	0.160–0.670	0.0023
Negative	1		
TP-CP			
Continuous	0.975	0.954–0.997	0.0253
pCR			
Responder	0.191	0.052–0.696	0.0121
Nonresponder			
Extended model 2			
Stage			
I/IIa	0.133	0.051–0.349	0.0002
IIb	0.308	0.134–0.706	
III	1		
ER and/or PgR			
Positive	0.441	0.221–0.878	0.0198
Negative	1		
TP-CP			
Continuous	0.974	0.953–0.996	0.0199
Treatment			
Completion	0.633	0.209–1.917	0.3560
Reduction	1.125	0.339–3.729	
Discontinuation	1		
Extended model 3			
Stage			
I/IIa	0.134	0.051–0.350	0.0002
IIb	0.309	0.135–0.706	
III	1		
ER and/or PgR			
Positive	0.439	0.220–0.878	0.0200
Negative	1		
TP-CP			
Continuous	0.974	0.953–0.996	0.0183

Table 4 continued

Factors	HR	(95 % CI)	<i>p</i> value
Treatment			
Completion	0.584	0.278–1.226	0.1554
Otherwise	1		
Extended model 4			
Stage			
I/IIa	0.153	0.056–0.419	0.0006
IIb	0.279	0.116–0.673	
III	1		
ER and/or PgR			
Positive	0.577	0.229–1.454	0.2433
Negative	1		
TP-CP			
Continuous	0.967	0.941–0.993	0.0144
p CR & PostKi67			
Responder	0.137	0.034–0.549	0.0140
PostKi67 < 10	0.388	0.143–1.052	
PostKi67 ≥ 10	1		
Extended model 5			
Stage			
I/IIa	0.144	0.051–0.404	0.0006
IIb	0.264	0.107–0.651	
III	1		
ER and/or PgR			
Positive	0.756	0.334–1.712	0.5030
Negative	1		
TP-CP			
Continuous	0.966	0.941–0.993	0.0125
pCR & PostKi67			
Responder	0.269	0.110–0.655	0.0038
PostKi67 < 10			
PostKi67 ≥ 10	1		
Extended model 5			
Stage			
I/IIa	0.200	0.072–0.561	0.0031
IIb	0.264	0.103–0.676	
III	1		
ER and/or PgR			
Positive	0.385	0.152–0.977	0.0445
Negative	1		
TP-CP			
Continuous	0.970	0.943–0.997	0.0301

ER estrogen receptor, HER2 human epidermal growth factor receptor 2, PgR progesterone receptor, OR odds ratio, TP-CP thymidine phosphorylase, plasma

alone after FEC in early-stage breast cancer, and have identified Ki67 as a predictive biomarker that may be used to identify patients likely to respond to this neoadjuvant regimen.

In contrast to previous reports, we observed no difference in the pCR rate between the docetaxel/capecitabine and the docetaxel group. Our observation was similar to that from the GeparQuattro study, in which docetaxel/capecitabine did not improve pCR rate in comparison to docetaxel after epirubicin/cyclophosphamide treatment in the neoadjuvant setting [21]. Although a 16 % pCR rate was expected in the docetaxel group based on previous observations [5], the pCR rate in our study was higher (24 %). The variation in clinical outcome may be attributed to the currently limited means with which to select patient subpopulations most likely to respond to a given treatment regimen.

The docetaxel/capecitabine regimen was less well tolerated than docetaxel alone, with withdrawal rates of 22.2 and 5.5 % and dose reduction rates of 33.1 and 5.9 %, respectively. Despite treatment withdrawals and dose reductions, achievement of higher pCR rates in the docetaxel/capecitabine group in comparison to the docetaxel group in this subpopulation suggests that dose reduction does not negatively impact capecitabine efficacy. Our data confirms a similar observation in a MBC study, which reported no significant effect on efficacy when dose reduction occurred in 65 and 36 % of patients receiving the docetaxel/capecitabine regimen and docetaxel alone, respectively. However, an increased risk of disease progression was seen in patients with a dose reduction to 50 % of the starting dose in the docetaxel group (HR 1.91) [15]. As reported by other groups [22], our data demonstrate that the capecitabine dose can be reduced to minimize adverse effects without compromising efficacy. It was, however, interesting to observe that patients who discontinued or received a dose reduction in the docetaxel/capecitabine group achieved a higher pCR compared with the docetaxel alone group, while there was no difference in pCR between both groups in patients that completed the study at the original dose. Although the reason for this observation is unclear, the observation that the relative dose intensity for docetaxel was significantly lower in the combination arm compared with the single agent docetaxel arm may at least in part, account for the lack of difference in pCR. In addition, levels of toxicity may have had an impact on drug delivery and thus, pCR.

In addition to comparing the efficacy of neoadjuvant docetaxel/capecitabine with docetaxel alone, our study also sought to identify biomarkers that can identify patients likely to respond to treatment with docetaxel/capecitabine in early-stage breast cancer. Previously identified biomarkers, such as nuclear grading, ER and/or PgR status, HER2 status and Ki67, correlated with pCR in our study, as in other published studies [23]. Of particular interest was pre-treatment Ki67LI, which had a strong correlation with pCR and added to the predictive value of the multivariate

logistic regression model. Indeed, data from several other studies suggest that high Ki67 levels in breast cancer are a predictive factor for pCR rate [5, 24–27]. This effect was present in our study, as patients with ≥ 10 % pre-treatment Ki67LI achieved a higher pCR rate in both the docetaxel/capecitabine (32.6 %) and docetaxel alone (31 %) groups, in comparison to patients with < 10 % pre-treatment Ki67LI (pCR rates 6.5, 12.3 %, respectively). These findings support the suggestion that detection of pre-treatment Ki67LI could identify patients most likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. The prognostic value of Ki67 was also confirmed in our study, as post-treatment Ki67LI and pCR were significantly associated with DFS using a multiple Cox model in a landmark analysis. Thus, prognostic and predictive value was detected for Ki67, showing it to be a feasible marker for development of individualized treatment options for early-stage breast cancer patients.

To our knowledge, this is the first multicenter randomized study showing that assessment of pre- and post-treatment Ki67 may be a useful tool in predicting pCR and DFS with neoadjuvant docetaxel treatment with or without capecitabine in patients with early-stage breast cancer. Although further studies are required, our data suggests that the routine detection of the Ki67 proliferation marker in early-stage breast cancer could be a useful prognostic tool for the identification of patients most likely respond to preoperative docetaxel with or without capecitabine. As such, in addition to the current leading parameters (ER, PgR, and HER2 status), we propose that Ki67 should be included in the list of required routine biological markers that are used to define treatment recommendations in patients with early-stage breast cancer. Indeed, detection of predictive biomarkers prior to chemotherapy is likely to prove to be of the greatest advantage for neoadjuvant chemotherapy.

Acknowledgments This study was made possible by the generous support and supply of knowledge by Product Research Department, Kamakura Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and Sanofi K.K., Japan. This work was supported by an unconditional grant from Sanofi K.K., Japan.

Conflict of interest The authors have declared no conflicts of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: 9-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96–102

2. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al (2008) Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26(5):778–785
3. Rouzier R, Perou C, Symmans W et al (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11:5678–5685
4. Nolen B, Marks KJ, Ta'san S et al (2008) Serum biomarker profiles and response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res* 10:R45
5. Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L et al (2011) Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 11:486
6. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019–2027
7. Toi M, Nakamura S, Kuroi K et al (2008) Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 110:531–539
8. Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y et al (1998) Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 4:1013–1019
9. Miwa M, Ura M, Nishida M et al (1998) Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 34:1274–1281
10. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al (1999) Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:485–493
11. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al (2001) Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 92:1759–1768
12. Jinno H, Sakata M, Hayashida T et al (2010) A phase II trial of capecitabine and docetaxel followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as preoperative treatment in women with stage II/III breast cancer. *Ann Oncol* 21:1262–1266
13. Natoli C, Cianchetti E, Tinari N et al (2007) A phase II study of dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel plus capecitabine and pegfilgrastim support as preoperative therapy for patients with stage II, IIIA breast cancer. *Ann Oncol* 18:1015–1020
14. Lebowitz PF, Eng-Wong J, Swain SM et al (2004) A phase II trial of neoadjuvant docetaxel and capecitabine for locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 10:6764–6769
15. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20:2812–2823
16. Bouzubar N, Walker KJ, Griffiths K et al (1989) Ki67 immunostaining in primary breast cancer: pathological and clinical associations. *Br J Cancer* 59:943–947
17. Mikami Y, Ueno T, Yoshimura K, Tsuda H, Kurosima M, Masuda S et al. (2013) Inter-observer concordance of Ki67 labeling index in breast cancer. Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) Ki67 Ring Study. *Cancer Sci*. doi:10.1111/cas.12245
18. Stefanou D, Batistatou A, Nonni A, Arkoumani E, Agnantis NJ (2004) p63 expression in benign and malignant breast lesions. *Histol Histopathol* 19(2):465–471
19. Dewar R, Fadare O, Gilmore H, Gown AM (2011) Best practices in diagnostic immunohistochemistry: myoepithelial markers in breast pathology. *Arch Pathol Lab Med* 135(4):422–429
20. Werling RW, Hwang H, Yaziji H, Gown AM (2003) Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions: a comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *Am J Surg Pathol* 27(1):82–90
21. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S et al (2010) Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III Gepar-Quattro Study. *J Clin Oncol* 28(12):2015–2023
22. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S et al (2006) Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 17:1379–1385
23. Caudle AS, Ganzalez-Angulo AM, Hunt KL et al (2010) Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 28(11):1821–1828
24. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E et al (2012) Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 48(18):3342–3354
25. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM et al (2010) Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11:174–183
26. Zhang GC, Qian XK, Guo ZB et al (2012) Pre-treatment hormonal receptor status and Ki67 index predict pathological complete response to neoadjuvant trastuzumab/taxanes but not disease-free survival in HER2-positive breast cancer patients. *Med Oncol* 29(5):3222–3231
27. Luporsi E, Andre F, Spyrtos F et al (2012) Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 132(3):895–915

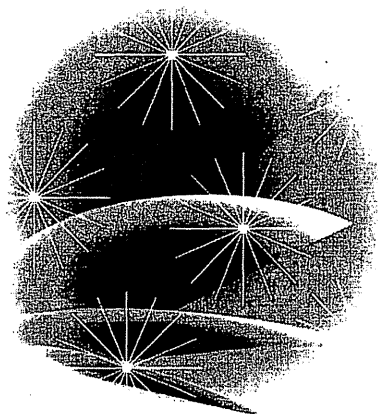
乳がん患者の サバイバーシップ

吉山知幸

国立病院機構九州がんセンター乳腺科

大野真司

国立病院機構九州がんセンター臨床腫瘍研究部長



がんと診断された瞬間から、人はがんサバイバー (cancer survivor) となり、一生サバイバーでありつづけます。がんサバイバーシップ (cancer survivorship) とは、人ががんと診断されたときに生活していくうえで直面する課題を、家族や友人、医療関係者、ほかの経験者とともにのりこえていくこと、またそのためのサポートです。本稿では、乳がん患者のサバイバーシップを、がんサバイバーとがんサバイバーシップの定義、世界および日本におけるサバイバーシップの現状 (身体的問題、心理的問題、疫学的問題、就労問題、ピアサポート、セクシュアリティ、家族の問題)、今後の展望という項目に分けて概説します。

がんサバイバーと がんサバイバーシップの定義

.....

がんサバイバーとがんサバイバーシップについては、1984年に全米がんサバイバーシップ連合 (National Coalition for Cancer Survivorship) が、「がんと診断された瞬間から人はがんサバイバーとなり、一生サバイバーでありつづける。その家族、友人、ケアにあたる人びともその影響を受けるので、サバイバーシップに含まれるべきである」と定義しています。すなわち、「がんサバイバー」

は人を表す言葉ですが、「がんサバイバーシップ」という言葉は、がんと診断された瞬間からはじまり、時間とともに変化していく過程を表す言葉です。そして、がんを経験した人が、生活していくうえで直面する課題を、家族や友人、医療関係者、ほかの経験者とともにのりこえていくこと、また、そのためのサポートを表しています。

世界および日本の現状

.....

現在、米国では、がんサバイバーは1200万人を超えています。早期発見と治療の向上のため、その数は増えつづけています。サバイバーのうち最大の集団は女性乳がんサバイバーで、米国では推定230万人の乳がんサバイバーがいます。

米国では古くからサバイバーに対するさまざまな取り組みが行われてきており、1996年に米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) にサバイバーシップ室 (Office of Cancer Survivorship) が設置され、がんサバイバーに関する研究が行われています。わが国では、2006年にがん対策基本法が制定されて以降、がんサバイバーシップに対する取り組みが行われてきていますが、まだまだ遅れているというのが現状です。

図1 サイコオンコロジー分野の論文数 (英文)

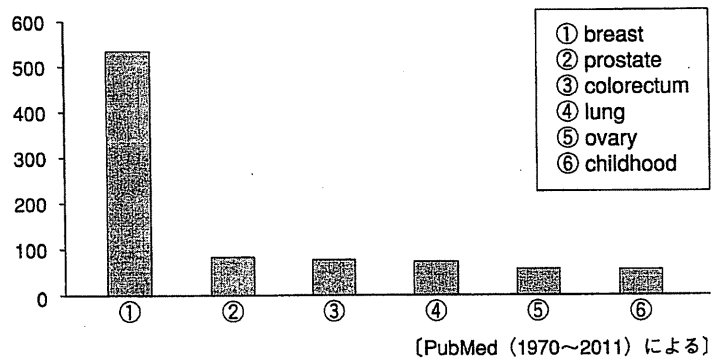
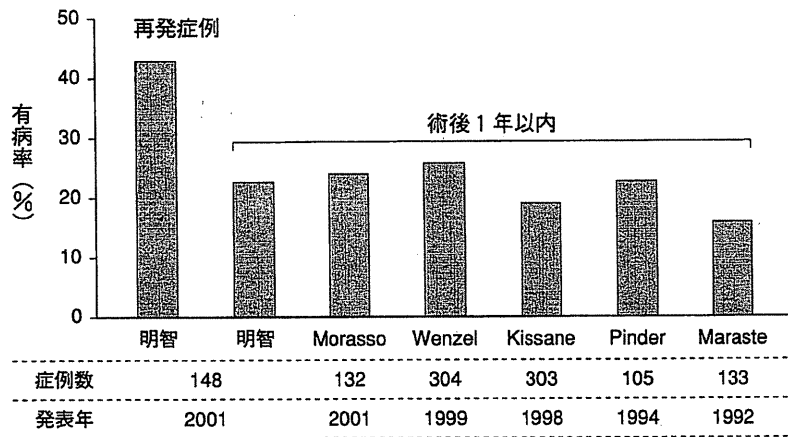


図2 乳がん患者の精神症状 (適応障害・抑うつ)



1) 身体的問題

乳がんのサバイバーの身体的問題には、がん自体によるもの、治療(手術、放射線、化学療法)によるものがあります。がん自体によるものには、痛み、倦怠感、皮膚の自壊、リンパ浮腫、神経障害、胸腹水、脳浮腫などがあります。治療によるものなかで、手術によるものは、ボディイメージの変化(とくに乳房切除時)、腋窩リンパ節郭清時のリンパ浮腫、神経障害などがあり、放射線治療によるものは皮膚障害、肺障害などがあります。化学療法によるものは多く、アンストラサイクリン系抗がん剤やトラスツズマブによる心機能障害や、まれではありますが、多くの抗がん剤でおこりうる薬剤性間質性肺炎、ほかには末梢神経障害、皮膚障害、脱毛、ケモブレ

イン(認知機能低下)、性的障害が知られています。また、二次性白血病などの二次がんの問題もあります。

2) 心理的問題

心理的問題は乳がんサバイバーの問題のなかでも非常に重要な問題です。サイコオンコロジー分野の論文数も乳がん関連が最多です(図1)。「がんがここに及ぼす影響」や「ところががんに及ぼす影響」を研究する医学の領域をサイコオンコロジーと呼びます。

乳がん患者は告知の後、通常不安と抑うつが生じます。その後、手術や放射線治療、薬物療法を行うことで治療中は気分が向上します。しかし、再発した際にはふたたび適応障害や抑うつが生じます(図2)。

表1 サバイバーシップ・ケアプラン

<p>米国医学研究会：サバイバーシップケアの必要不可欠な構成要素</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発と新たながん，およびその他の遅発性副作用の防止 ・がんの転移・再発や二次がんの監視 ・医学的・心理社会的な遅発性副作用の評価 ・がんとその治療の結果に対する治療介入 ・すべてのサバイバーの健康上のニーズを確実に満たすことを目的とした，専門医と家庭医の協働 <p>サバイバーシップ・ケアプランに組み込む要素</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がんの種類，受けた治療法とそれによっておこりうる結果 ・推奨される経過観察の時期と内容についての詳細情報 ・予防診療および健康と満足できる生活状態の維持方法に関する推奨事項 ・雇用および医療保険の受給に関する法的保護についての情報 ・地域社会における心理社会的サービスの利用可能性
--

再発していない場合でも，がん患者・がんサバイバーには，治療中，治療が終わった後のフォローアップ期間中につねに再発の恐怖がともなっていて，がん患者からがんサバイバーへ移行することのむずかしさから気分障害が生じることもあります。たとえば，乳房温存手術と放射線治療を受けてからホルモン療法を5年間行い，初期治療が終了した場合，再発所見がなければ，がん専門医以外の医師が経過観察のためのがん検診を実施したり，長期的なケアを管理します。がんサバイバーには，がん専門医以外の医師が経過観察を担当することに対する不安が生じます。そこで，治療を終えた患者はみな，治療後の人生計画となるサバイバーシップ・ケアプラン (survivorship care plan) を受けるべきだと考えます (表1)。

3) 疫学的問題

身体活動が，乳がん予防および予後の向上と関連していることを示す研究が非常に多くなってきています。現在もっとも簡単で，エビデンスの裏づけがある身体活動としては，中強度のレクリエーション的身体活動，たとえば早歩きといったものを30分間，週に5回行うことが推奨されています。

また，がんサバイバーシップにおける食事の役割も注目されています。がんの一次予防における食事の効果は広く研究されていますが，がんサバイバーへの効果についての研究はまだ限定的です。現在のところ，一般的ながん予防のための米国がん協会ガイドラインががんサバイバーにも推奨されています。すなわち，①健康体重を維持し，②身体活動の多いライフスタイルを取り入れ，③高脂肪食，とくに動物性脂肪の摂取を制限し，④植物性食品の摂取を強調し，⑤アルコール摂取量を制限することです。

4) 就労問題

乳がん患者は，好発年齢が40～50歳代であり，仕事面ではちょうど重要な仕事を任されたり，重要な役割をこなしている人が多く，簡単には仕事の空きをつくれなことが多いです。乳がんと診断されてからは，検査，手術，放射線療法，化学療法など仕事を休んで検査・治療をしなければなりません。勤務先が病気に関して理解がある場合，休職の後に復職できる場合もありますが，そのまま解雇となってしまう場合もあります。櫻井なおみ氏が主宰するCSR Projectは，がんと就労に関するさまざまな問題の調和と解決を目的

表2 化学療法を受けた患者の痛み

順位	1983年	1993年	2002年
1	嘔吐	脱毛	家族への影響
2	悪心	悪心	脱毛
3	脱毛	全身倦怠感	全身倦怠感
4	治療への不安	治療への不安	家事・仕事への影響
5	治療時間の長さ	うつ状態	社会活動への影響
6	注射の不快感	家族への影響	性感減退
7	呼吸促迫	不安	立ちくらみ
8	全身倦怠感	家事・仕事への影響	下痢
9	睡眠障害	嘔吐	体重減少
10	家族への影響	多尿	息切れ

[Eur J Cancer Clin Oncol (1983), Ann Oncol (1996), Cancer (2002)より]

したプロジェクトです。詳細はホームページ (<http://workingsurvivors.org/>) をご参照ください。

5) ピアサポート

ピアサポート (peer support ; “対等な支援”) とは、一般に、「同じような立場の人によるサポート」といった意味で用いられる言葉です。乳がん領域では、乳がん体験者の仲間による支え合いのことを示しています。すなわち、乳がん患者とその家族の不安を和らげるなどの支援を行うため、がんを経験した患者さんや家族らが相談を受けてサポートしています。現在、がんサバイバーがみずから作り出したがんサポートコミュニティ (Cancer Support Community <http://www.csc-japan.org/>) などのいくつかのピアサポート団体が設立されていますが、その活動の場が限られているのが現状です。サポートしてくれる乳がん体験者のスキルアップも重要ですが、サポートする場を提供することが急がれます。

6) セクシュアリティ (性生活)

性は暮らしの大切な一部分ですが、長いあいだがん患者も医療従事者も、セクシュアリティに関して話し合う機会を避けてきたよう

に思います。手術後のボディイメージの変化や、化学療法、ホルモン療法時の膣の乾燥や膣粘膜の萎縮などにもなる性交痛、全身倦怠感などから、セクシュアリティに関して、がん患者には不安がともないます。手術後の患者や、化学療法、ホルモン療法、放射線療法を受けている患者を含めて、サポートが必要です。詳細はパンフレット『乳がん患者さんとパートナーの幸せな性へのアドバイス』をご参照ください。

7) 家族 (夫・子ども) の問題

化学療法を受けた乳がん患者の痛みとして、最近では家族への影響をあげる人が多くなっています (表2)。乳がんの治療において家族のサポートは重要です。夫は乳がんになった妻と、子どもは乳がんになった母親とどのように接してよいかわからないことがよくあります。乳がん患者だけでなく、その家族も含めたサバイバーへの対応が大切です。子どもに対しての対処法は、パンフレットのお子さんといっしょに読む絵本『お母さん どうしたの?—乳腺の病気で治療されているお母様へ』を参考にしてください。子育てや妊娠などの問題をもたれる患者さんを対象とした「若年乳がん患者のサバイバーシップ支援プログラム」 (<http://www.jakunen.com/>) を

ご参照ください。

今後の展望

.....

乳がん患者が増加するにともない、がんサバイバーの数も増加しています。現在、日本ではまだまだサバイバーシップに関する取り

組みが発展途上段階にあります。がん患者が自分らしく生きることができるように、さまざまなサポートが必要です。がんサポートコミュニティなどのがん患者支援非営利団体も多くつくられており、今後が期待されます。

[よしやま・ともゆき/乳腺科]

[おおの・しんじ/臨床腫瘍学]



▶親族にこんな人はいませんか？

- ①何人もが同じ臓器のがんになった
- ②若くしてがんになった
- ③何度もがんになった

この条件にあてはまるなら、
あなたも**家族性がん**の可能性がります



家族にがんの人は いませんか

女性のための「家族性がん」の本

◆好評発売中/定価1,785円(税込)
◆四六判 ISBN978-4-535-98280-2

●独立行政法人国立病院機構澁ヶ浦医療センター 市川喜仁/著

〒170-8474 東京都豊島区南大塚3-12-4 TEL:03-3987-8621/FAX:03-3987-8590 日本評論社
ご注文は日本評論社サービスセンターへ TEL:049-274-1780/FAX:049-274-1788 <http://www.nippyo.co.jp/>

特集/エビデンスに基づく乳癌診療の最前線

エビデンスに基づく補助療法

内 分 泌 療 法

中村 吉昭 石田 真弓 大野 真司

はじめに

70%近くの乳癌症例がホルモン受容体陽性でホルモン感受性乳癌である。EBCTCGのメタアナリシス¹⁾の結果では、ホルモン受容体陽性乳癌に対する補助内分泌療法が再発リスクおよび死亡率を低下させることが示されている。しかしながら個々の症例により、生物学的性状およびステージが異なり、治療の有用性、再発リスクが異なるので、最適な個別化治療を施行する必要がある。本稿では臨床試験などのエビデンスに基づきながら補助療法を実践する手順について論ずる。

最適な個別化治療²⁾の施行のために

エビデンスに基づく補助療法を選択するには、個々の症例においてI. 治療感受性、再発リスクを検討し、II. クリニカルクエスチョン(CQ)をたて、III. Evidence-based-medicine (EBM)の実践を行う必要がある。

I. 治療感受性や再発リスクを検討すると、これまでの報告において、CALGB9344試験やBIG1-98のレビューなど、エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PgR)、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2(HER2)、細胞増殖マーカーKi-67の発現では、ER、PgR強陽性、HER2陰性、Ki-67低値の方がホルモン感受性はあり、再発リスクが低いことがわかる。このうち、Ki-67抗原の発現は、これを認識する抗体(MIB-1抗体など)で組織標本の免疫組織化学法を行うと、休止期(G0期)以外の活動性の細胞で核内に陽性染色

が得られることから、その陽性細胞割合(index)を評価して、腫瘍の増殖性・悪性度の判断をするが、そのcut-off値は施設によりばらつきがあることに注意する必要がある。また、T因子、N因子、histological gradeらの高いもの、脈管侵襲の有るものは再発リスクが高く、予後不良因子を有することになる。

II. これに対して、CQとして最適な内分泌療法、化学療法の適応、卵巣機能抑制の適応を考慮する。表1に参考となる臨床試験の一覧を示す。

1. 最適な内分泌療法

1) 閉経前ホルモン受容体陽性浸潤性乳癌に対して(日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法CQ4)

タモキシフェン(TAM)5年間は現在のところは標準治療である。最近のSan Antonio Breast Cancer Symposium(SABCS2012)でのATLAS試験の報告では、TAM10年間投与により10年以降の再発抑制効果があるとされた。LH-RHアゴニストの追加投与の効用³⁾は、NSABP B-30、ZIPP、INT0101試験などで、2~3年、5年の投与により再発率が減少することが示されているが、至適投与期間は不明である。

2) 閉経後ホルモン受容体陽性浸潤性乳癌に対して(日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法CQ8)

以前はTAM5年間は標準治療であったが、2005年頃より施行されたTAMと第3世代アロマターゼ阻害薬(AI)との複数のランダム化第Ⅲ相比較試験の結果より、現在はAI5年が推奨される。

初期治療としてATAC試験は、アナストロゾール(ANA) vs TAM。TEAM試験はエグ

表 1 臨床試験一覧表

臨床試験名		発表年	対 象	比 較 内 容	結 果	
閉経前	NSABP B-14	2001	LN(-) 1,172例	TAM 5年 vs TAM 5年以上	5年の方がDFS良かった。?	
	ECOG	1996	LN(+)	TAM 5年 vs TAM 5年以上 (化療後)	DFS延長	
	NASBP B-30	2008	708例	化療後無月経の継続	予後延長	
	ZEBRA	2000	LN(+), 1,640例	Z 2年 vs CMF 6c	ER(+)では差なし。 ER(-)でCMF群改善	
	ABCSG-05	2007	1,034例	Z 3年+TAM 5年, CMF 6c	Z+T群 RFS↑, OSでは差なし	
	ZIPP	1999/ 2009	927例	RT±CT+Z 2年 vs+ TAM 2年 vs Z+TAM vs-	Z+TAM に上乗せ効果みられず	
	INT0101	1999	LN(+), 1,537例	CAF 6×後 Z 5年 vs Z+ TAM 5年 vs-	TAM 併用群でDFS↑ OSで差 なし 40歳未満でDFS↑	
	ECOG5188					
	IBCSG VIII	2011	LN(-), 1,111例	None vs Z vs CMF vs CMF →Z	40歳未満のER(+)ではDFSで CMF→Zで改善。ZとCMFは差 なし。	
	SOFT	進行中	3,000例	Z+EXE vs Z+TAM		
TEXT	進行中	2,639例				
ATLAS	2012	6,846例	TAM 5年 vs TAM10年	TAM 10年は再発リスクは25%↓, 死亡リスクはほぼ30%↓		
aTTom	進行中	約8,000例				
閉経後	ATAC	2010	6,241例	ANA 5年 vs TAM 5年 vs ANA+TAM	ANA群 DFS↑ (HR 0.86) 対側乳癌の発生↓ TAMによる 子宮内膜癌の発生↑	
	BIG1-98	2005	8,010例	LET 5年 vs TAM 5年	LET群 DFS↑ (HR 0.82) OS↑ (HR 0.79)	
	BIG1-98	2011		TAM 2年→LET 3年 LET 2年→TAM 3年	LET単独群でHR 1.06	
	NSASBC 03	2008	706例	TAM 5年 vs TAM→ANA 計5年	ANAswitch群でDFS↑ (HR 0.69)	
	TEAM	2011	9,325例	EXE 5年 vs TAM 5年 TAM 2年→EXE 3年	EXE群 DFS↑ switch群と EXE群では差なし(HR 0.97)	
	ABCSG8	2005	メタアナリシス 3,224例	TAM vs TAM→ANA	ANA→switchした方がDFS↑ (HR 0.60)	
	ARN095					
	ITA					
	IES031	2012	4,742例	TAM 2, 3年→EXE 2, 3年 vs TAM 5年	switch群 DFS↑ (HR 0.75) OS↑ (HR 0.86)	
	長期	MA17	2005	5,187例	TAM 5年→LET 5年 vs TAM 5年	DFS↑ HR 0.60 LN(+)では OS HR 0.61
		ABCSG 6a	2007	856例	TAM 5年→ANA 3年 vs TAM 5年	ANA追加群 HR 0.62
		NSABP B-33	2003 中止	1,598例	TAM 5年→EXE 5年 vs TAM 5年	EXE追加群 DFS↑ OSで差なし
		NSASBC 05	進行中		ANA 5年 vs ANA10年	
DCIS	NSABP B-24	1999	1,804例	温存手術後 TAM 5年 vs-	TAM群で乳房内再発を約30% ↓ 対側乳癌を約50%↓	
	NSABP B-35	進行中		温存手術後 ANA 5年 vs TAM 5年		
	IBIS-II	進行中		温存手術後 AI 5年 vs-		
	UKCCCR	2011	1,701例	RT+TAM vs RT vs-	RTで乳房内再発を約33%↓ TAM群で乳房内再発を22%↓ 対側乳癌を約50%↓	

ゼメスタン (EXE) vs TAM。BIG1-98 試験はレトロゾール (LET) vs TAM で、いずれも AI のほうが DFS を延長していた。

順次治療 (sequential therapy と switching therapy) としての IES 試験では TAM→EXE のスイッチ群が DFS, OS とともに改善していたので、TAM を 2~3 年投与している患者に AI に変更することは勧められるが、この順次投与が AI 単独投与を超える治療ではないと考えられることにも注意しなくてはならない。また、AI のいずれを用いるかは、現在 FACE 試験が ANA vs LET について進行中である。

長期治療 (extended therapy) は晩期再発への対処として、すでに行われた MA17 試験 (TAM 5 年→LET 5 年または placebo), NSABP B-33 (TAM 5 年→EXE 5 年または placebo) 試験の結果、TAM 5 年投与終了後に AI にスイッチして継続することは有用と考えられるが⁴⁾、AI を 10 年間投与する方が有用かどうかは NSASBC05 試験での ANA 5 年間 vs ANA 10 年間の比較試験の結果が待たれる。

3) 非浸潤性乳管癌 (DCIS) に対して (日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法 CQ10)

基本的には局所療法が主な治療であるが、温存乳房内再発や対側乳癌の発生を減少する効果が認められるため、個々の症例により内分泌療法の選択を考えることになる。NSABP B-24 試験で放射線治療後 TAM 5 年間の上乗せ効果がホルモン受容体陽性でみられた。UKCCCR で TAM の効果は乳房内再発と対側乳癌を減少させるが、温存乳房内再発については放射線治療のほうが効果大であるため、乳房温存手術のみか、乳房切除術後では家族歴、病歴から新規乳癌発生予防目的での TAM 投与が適応可能かを判断することになる。なお、NSABP B-35 試験や IBIS-II 試験で DCIS に対する AI の効果の検討は進行中である。

4) 治療効果と有害事象 (日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法 CQ9)

TAM についてはその代謝酵素である CYP2D6 (TAM を活性体のエンドキシフェンに変換する) に注目されている。すなわち、CYP2D6 活性が高いと TAM の乳癌再発抑制効果が高まる⁵⁾ という報告があり、閉経前乳癌の個別化治

療に生かされる可能性がある。CYP2D6 活性が低い患者では TAM の代わりにトレミフェン (TOR) に変更するのも考慮される。AI と TAM の主な有害事象としてそれぞれ骨粗鬆症と血栓症、子宮内膜癌の発生がある。閉経後乳癌の場合、AI vs TAM の治療効果の差は、有意差があるとはいえ、絶対値の差がわずかなため、合併症の有無など harm と benefit を考慮して、AI か TAM を選択することになる。すなわち、骨粗鬆症を合併する患者では AI をさけ TAM を、血栓症のある患者では TAM を避け、AI 投与をすすめることになる。

2. 化学療法の適応

CALGB9344 試験や BIG1-98 試験から ER 高発現や HER2 陰性は化学療法感受性が低い⁶⁾ とされる。逆に ER または PgR の発現レベルの低い、HER2 や Ki-67 の高発現では内分泌療法が奏効しにくいので化学療法の適応を考えることになる。若年者では化学療法の上乗せ効果が高いこともわかっている。OncotypeDX[®] や MammaPrint[®] などの遺伝子発現の解析の結果によって効果予測をし、化学療法による上乗せ効果があるものに適応されるであろう。詳細については別稿で述べられているのでここでは省略する。

3. 化学療法後の卵巣機能抑制⁷⁾の適応 (日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法 CQ5, 7)

卵巣機能抑制は以前、卵巣摘出術も施行されていたが、現在は LH-RH アゴニスト投与で行われることが多い。閉経前のホルモン感受性乳癌では INT0101 試験より 40 歳未満で追加効果があるとされ、若年者で卵巣機能が保持されている症例について LH-RH アゴニストを投与するのがすすめられる。化学療法後無月経になった症例への AI 投与は月経回復の可能性があり、慎重投与が望まれる。

III. EBM の実践⁸⁾

1. ステップ 1: 目の前の患者の問題の定式化
個別の患者の問題を以下の 4 つの要素 (PECO) にわけて定式化するのが有用である。すなわち、
• どんな患者に (Patient) - 年齢, 手術, 病理所見 (生物学的特徴), 全身状態, 家族

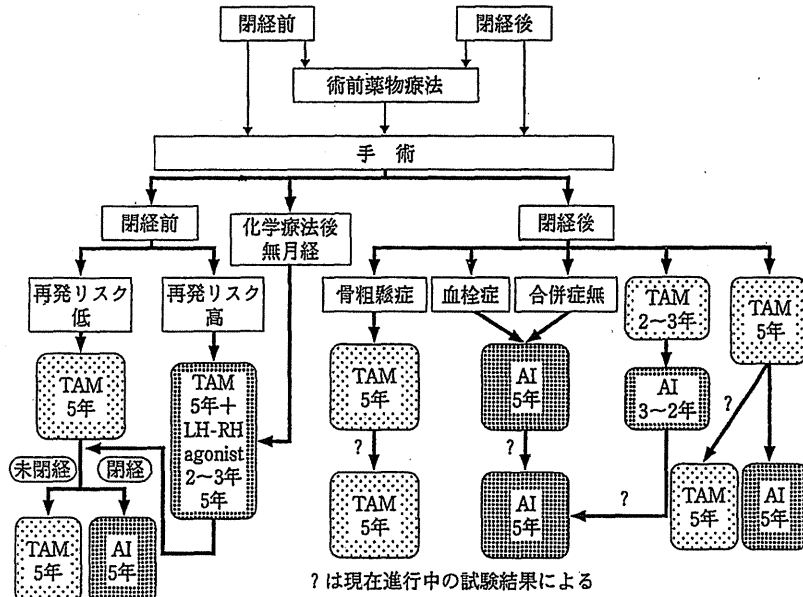


図 1 最適な内分泌療法：浸潤性乳癌の補助療法アルゴリズム (化学療法適応は除く)

背景から、再発リスク因子、治療効果予測因子を考え、また患者の社会的背景、思い、希望、状況を把握しなければならない。特に患者の思いとしては、例えば、「抗がん剤は副作用が怖い、子供が欲しい」なども把握する必要がある。

- 何をすると (Exposure) - 例えば最適な内分泌療法と化学療法
- 何に対して (Comparison) - 例えば内分泌療法だけ
- どうなるか (Outcome) - 再発率、死亡率、副作用はどのくらいか

2. ステップ2：問題についての情報収集

問題の一般化として、よく似た問題を持つ、よく似た患者について情報収集するのであるが、MEDLINEやUpToDateよりも楽な情報収集としては、乳癌領域ではAdjuvant! Online⁹⁾を使用して、10年再発リスクが何%であり、内分泌療法や化学療法の効果により再発率がどの位減少するかを明らかにする。

3. ステップ3：情報の批判的吟味

上記のAdjuvant! onlineでは、脈管侵襲、PgR、HER2、Ki-67のデータは含まれておらず、また欧米人女性のデータのため、適応を再検討する。化学療法と内分泌療法の両者の独立したものと扱っており、ER発現による効果補正も閉経後のみであることを注意が必要である。論

文についても研究デザインの批判的吟味が必要である。

- 4. ステップ4：情報の目の前の患者への適応
論文の患者は結果が適用できないほど目の前の患者と異なっていないかどうか？ 臨床上重要なすべてのアウトカムを考慮したか？ コストや副作用を考慮したか？ など検討しなければならない。

5. ステップ5：ステップ1～ステップ4までの評価

これまでの手順を改めて問題点や不足がないか確認する作業である。提供した医療に対する批判的吟味である。たとえ適切な治療法を選択しても、患者の安心、納得、満足を得るためには、「病気を診る」から「人を診る」全人的医療、多職種によるチーム医療の実践が求められる。コミュニケーション・スキル¹⁰⁾を要求される。他のスタッフや患者自身からの評価を受けることも大切である。

ま と め

個々の症例に対し、治療感受性及び再発リスクを評価し、予想される効果と有害事象を勘案し、EBMの手法に則り、患者の安心・納得・満足を得て治療をすることが求められる。最後に図1に最適な内分泌療法を選択するためのアルゴリズムを提示する。

文 献

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 365: 1687-1717, 2005.
- 2) 日本乳癌学会: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編. 金原出版, 東京, pp17-39, 2013.
- 3) LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group: Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials LH-RH review. *Lancet*, 369: 1711-1723, 2007.
- 4) Goss, P. E., Ingel, J. N., Martino, 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.
- 5) Werner, S., Lydia, A., Fritz, P. et al.: Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*, 25: 5187-5193, 2007.
- 6) Hayes, D. F., Thor, A. D., Dressler, L. G. et al.: HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 357: 1496-1506, 2007.
- 7) Parulekar, W. R., Day, A. D., Ottaway, J. A. et al.: Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Groups Study-NCIC CTG MA.5: *J Clin Oncol*, 23: 6002-6008, 2005.
- 8) 名郷直樹: 続・EBM実践ワークブック. 南江堂, 東京, pp12-45, 2002.
- 9) Adjuvant! Online. <http://www.newadjuvant.com/default2.aspx>
- 10) 内富庸介, 藤森麻衣子: がん医療におけるコミュニケーション・スキル. 医学書院, 東京, pp5-10, 2007.