

IV . 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上賢一	合併症を有する患者に対する乳癌薬物療法 3.糖尿病	佐伯俊昭	各領域専門医にきく乳癌薬物療法ケースファイル	南江堂	東京	2014	87-94

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
北條 隆	JCOG1204,INSPIRE Trial(再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験)	CANCER BOARD 乳癌	7(2)	70-71	2014
Masuda N, et al.	A phase II study of metronomic paclitaxel/cyclophosphamide/capecitabine followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing/HER2-negative primary breast cancer	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	74(2)	229-238	2014
Kataoka A, Masuda N, et al.	Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in Japanese Breast Cancer Society supported study	Breast Cancer	21(6)	643-650	2014
Kimura M, Masuda N, et al.	Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer	Breast Cancer	21(3)	275-283	2014
Niikura N, Masuda N, Iwata H, et al.	Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype:a multicenter retrospective analysis	Breast Cancer Res Treat	147(1)	103-112	2014

Takada M, <u>Masuda N</u> , <u>Iwata H</u> , et al.	Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study)	Breast Cancer Res Treat	145(1)	143-153	2014
Hayashi N, <u>Masuda N</u> , <u>Iwata H</u> , et al.	Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: a multicenter retrospective analysis	Breast Cancer Res Treat	149(1)	277-284	2014
Aihara T, <u>Iwata H</u> , et al.	Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer : efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial	Breast Cancer Res and Treat	148(2)	337-343	2014
Shien T, <u>Iwata H</u> , <u>Inoue K</u> , et al.	Tamoxifen plus tegafur-uracil (TUFT) versus tamoxifen plus Adriamycin (doxorubicin) and cyclophosphamide (ACT) as adjuvant therapy to treat node-positive premenopausal breast cancer (PreMBC): results of Japan Clinical Oncology Group Study 9404.	Cancer Chemother Pharmacol	74(3)	603-609	2014
Momino K, <u>Iwata H</u> , et al.	Psychometric properties of the Japanese version of the concerns about recurrence scale (CARS-J)	Jpn J Clin Oncol	44(5)	456-462	2014
Akechi T, <u>Iwata H</u> , et al	Contribution of problem-solving skills to fear to recurrence in breast cancer survivors	Breast Cancer Res Treat	145(1)	205-210	2014
Shien T, <u>Iwata H</u> , <u>Inoue K</u> , et al.	Tamoxifen versus tamoxifen plus doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant therapy for node-positive postmenopausal breast cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9401).	Int J Clin Oncol	19(6)	982-988	2014

van der Kloot WA, <u>Inoue K</u> , et al.	Summarizing the fifteen scales of the EORTC QLQ-C30 questionnaire by five aggregate scales with two underlying dimensions: a literature review and an empirical study.	J Psychosoc Oncol.	32(4)	413-430	2014
Ando M, <u>Iwata H</u> , <u>Masuda N</u> , <u>Inoue K</u> , et al.	Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression.	Breast Cancer Res Treat.	145(2)	401-409	2014
<u>原文堅</u>	抗HER2抗体チュブリン重合阻害薬複合体 TDM1とは	月刊薬事	56(5)	734-739	2014
<u>原文堅</u>	アブラキサンの臨床での位置づけと今後	Mebio	31(7)	30-35	2014
<u>原文堅</u>	転移・再発乳癌のサブタイプ別薬物治療－実践編－ HER2陽性転移性乳癌に対する治療例	Think BC	8	2-5	2014
<u>井上賢一</u>	がん治療期の疼痛管理におけるオピオイドの役割と使い方	がん患者と対症療法	25(1)	31-39	2014

研究成果の発表

発表した成果 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer: A multicenter cohort analysis	<u>Masuda N</u> , <u>Fujisawa T</u> , <u>Iwata H</u> , et al.	European Society For Medical Oncology	2014.9	国外
Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: A multicenter retrospective analysis	<u>Hayashi N</u> , <u>Masuda N</u> , <u>Fujisawa T</u> , <u>Iwata H</u> , et al.	San Antonio Breast Cancer Symposium	2014.12	国外

V . 研究成果の刊行物・別刷

3 糖尿病

基本的な考え方と問題点^{1,2)}

■ 1 糖尿病とは

糖尿病は、インスリン作用の不足により生じる慢性の高血糖を主な症候とする代謝疾患群と定義される。乳癌患者の合併症として、治療中や未治療の糖尿病は増加する疾患であることが予想される。日本人の場合、瘦せていても糖尿病を合併していることがあるので注意しなくてはならない。しかし、初診時や術前検査において、血糖（空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、随時血糖値 200 mg/dL 以上）や HbA1c（NGSP 値、6.5% 以上）の値を調べることで発見できることが多い¹⁾。治療の基本は、食事療法、運動療法と薬物療法が行われる。

■ 2 糖尿病の薬物療法²⁾

a. 経口血糖降下薬

インスリン分泌促進薬：膵β細胞のスルホニル尿素（SU）受容体に結合してインスリン分泌を促進する。SU薬は、第一世代のトルブタミド、アセトヘキサミド、第二世代のグリベンクラミド、グリクラジド、第三世代のグリメピリドがある。速効型インスリン分泌促進薬は、ナテグリニド、ミチグリニドがある。その血糖降下作用は急速であり、食前30分投与では低血糖の危険があり、毎食前10分以内に投与しなければならない。

インスリン抵抗性を改善する薬：ビグアナイド薬（メトホルミン、プロホルミン）は、主に肝臓からの糖放出を抑制し、乳酸アシドーシスやヨード系造影剤を使用する場合2～3日前から休薬する。チアゾリジン誘導体（ピオグリタゾン）は、主に筋肉への糖取込みを促進する。糖吸収阻害薬：小腸粘膜に存在する二糖類分解酵素（αグルコシダーゼ）の作用を阻害し、糖の消化吸収が遅延する。アカルボース、ボグリボースならびにミグリトールがある。副作用として、腹部膨満感、放屁、下痢などがある。

インクレチン関連薬：DPP（dipeptidyl peptidase）-4阻害薬は、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチンなどがある。GLP（glucagon-like peptide）-1アナログは、リナグルチドやエキセナチドがある。両者ともにGLP-1（インスリン分泌促進、グルカゴン分泌低下、胃内容の排出遅延や満腹感の促進や食事摂取量の抑制）の作用を前者は内因性に後者は外因性に高めることで血糖を下げる。

腎臓からの糖の再吸収阻害薬：選択的SGLT2（sodium glucose co-transporter 2）阻害薬は、腎臓（近位尿細管）におけるグルコースの再吸収に関与するSGLT2を抑制することで、グルコースを尿から排泄させることで血糖を下げる。イブラグリフロジン、トボグリフロジン、ルセオクリフロジン、ダバグリフロジン、カナグリフロジン、empagliflozin（国内承認申請中）が使用可能である。選択的SGLT2阻害薬については、発売されて間もないために、適正使用が求められている。注意すべき患者像として、高齢者、脱水、サルコペニア（進行性および全

I 初期乳癌の薬物療法

身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群でとくに高齢者)、脳血管障害の既往、るい瘦、尿路感染症・性器感染症の既往、糖尿病罹病期間の長い患者、極端な糖質制限を行っている患者が挙げられている。高度のインスリン分泌低下によるケトアシドーシス、低血糖 (SU薬は減量が望ましい)、乳酸アシドーシス (ビグアナイド薬と併用時に注意)、脱水やヘマトクリットの上昇 (血圧低下から脳梗塞)、副甲状腺ホルモンとリンの上昇から骨粗鬆症、尿糖の増加から性器・尿路感染症を注意しなくてはならない。①好中球低下する薬。②食事が不安定になる薬。③ステロイドを併用する。④プロゲステロン薬のようにそれ自身が血糖上昇作用を有する薬。以上のような乳癌の薬を使用する場合に、とくに進行・再発患者における選択的 SGLT2 阻害薬の使用については、糖尿病治療医とリスクを相談のうえ、現在のところ、その使用を考える。

b. インスリン療法

現在のインスリンは、①速効型 (1~3 時間でピークに達し、作用持続は 6~8 時間)、②中間型 (6~12 時間でピークに達し、20~24 時間持続)、③混合型 (速効型と中間型を各種の割合で混ぜたもの) があり、その他インスリンアナログ製剤としては超速効型、持効型、混合型がある。インスリン依存状態のときは、基礎分泌も追加分泌も不十分と考えられ、基礎分泌を持効型あるいは中間型インスリンで補い、追加分泌を毎食前の速効型インスリンまたは超速効型インスリンで補う強化インスリン治療を行う。低血糖を引き起こすことがあるために、十分注意しなくてはならない。

■ 3 糖尿病の合併症

合併症には急性合併症と慢性合併症がある。急性合併症には、糖尿病性昏睡、低血糖症があり、緊急治療が必要である。慢性合併症には、血管合併症があり、細小血管障害と大血管障害にさらに分類される。細小血管障害は、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症や糖尿病性神経障害が認められ、これらを糖尿病の 3 大合併症という。大血管障害では、動脈硬化による合併症であり、心筋梗塞などの心血管障害、脳梗塞などの脳血管障害、さらに、糖尿病性足病変をきたす下肢閉塞性動脈硬化症がある。

■ 4 乳癌医療と糖尿病の問題点

乳癌治療における、血糖コントロールを乱す病態は、①癌からのサイトカイン分泌や癌性潰瘍からの感染や炎症、②手術、③抗癌薬物療法、それらをサポートする薬 (ステロイド) ならびに毒性 (好中球減少による発熱や感染など) が挙げられる。血糖コントロール不良のために、合併症の増悪や致死の可能性のある高浸透圧高血糖症候群の回避と適切な診断と治療が、内分泌代謝の専門医と協同して診療されることが望ましい。

CASE FILE

症例 1：糖尿病合併乳癌症例（インスリン使用中）

症例経過

（症例）60歳代，女性，閉経後，合併症 糖尿病治療（インスリン使用）。

（現病歴）他院にて左乳癌手術，T2N1M0 stage II B，浸潤性乳管癌，ER（+），PgR（+），HER2 不明，術後にタモキシフェン：20 mg を5年間内服した。術後14年目に，骨転移が認められ当院に紹介される。

（治療経過，図1）

1. アナストロゾール：1 mg とゾレドロン酸：4 mg を開始し，2年後に，増悪した。
2. フルベストラント：500 mg とデノスマブ：120 mg を投与した。1年後に肝転移出現した。
3. バクリタキセル：80 mg/m²（3週投与1週休薬）を開始した。血糖のコントロールが乱れたため，インスリン投与量の変更を行った（表1）。

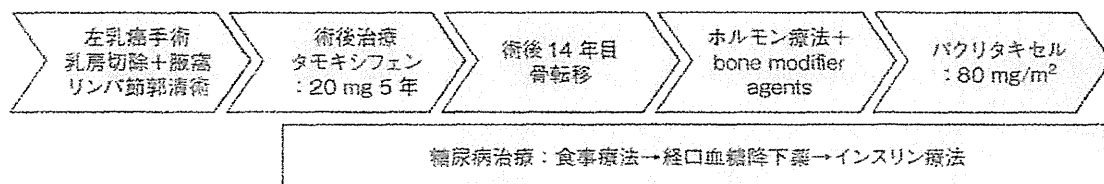


図1 症例1の経過

表1 症例1，血糖インスリン投与表スライディングスケール実際例

血糖 (mg/dL)	～100	～150	～200	～250	～300	～350	～400	401～
朝夕食直前 超速効型 (単位)	8	8	9	9	10	10	11	12
昼食直前 超速効型 (単位)	11	11	11	11	12	12	12	12
就寝前 持効型 (単位)	9	9	9	10	10	10	10	10

注1：この患者は，超速効型インスリン8-11-8-9単位を基本に投与していた。あくまでも，本症例の場合での指示である。患者ごとに投与量は異なる。

注2：血糖が250 mg/dLを超えるような場合が1日続けば超速効型を1～2単位増量する。

注3：朝の血糖が200 mg/dLが3日続けば持効型を1～2単位増量する。

症例検討カンファランス

本症例は、強化インスリン療法を使用中に、ホルモン剤から化学療法薬に変更された症例である。パクリタキセルの副作用予防のために使用されたステロイドが、インスリン使用量を増加する結果となった。HbA1c (NGSP 値) の値も、6.0%から6.7%に上昇したがその後6.3%まで改善できた。糖尿病の場合、同一施設内で内分泌代謝専門医と血糖コントロールを図れる場合もあるが、開業医の医師と連携を取りながらコントロールすることはきわめて重要である。ステロイド誘発性の血糖上昇のインスリン必要量についての目安はなく、自己血糖測定も含めて血糖の値でインスリン量を決めていくしかないのが現状である。

糖尿病患者への抗癌薬治療を行うにあたっての情報源は？

糖尿病と乳癌の発症の疫学調査はありますが、糖尿病患者の有無で化学療法薬を選択することはなく、臓器機能によって変更することはありますが、ガイドラインどおりの使用することが大切であると考えます。

化学療法薬として、パクリタキセルを選択した理由は？

乳癌の骨転移治療中に、肝転移が出現したため、アントラサイクリン系薬剤かタキサン系薬剤が選択肢になると考えました。アントラサイクリン系薬剤では、制吐薬としてステロイドが使用され、悪心・嘔吐も引き起こし食卓量が不安定になり、好中球減少症が引き起こされます。そこで、低血糖と高血糖の両方を心配してタキサン系薬剤を選択しました。低血糖は、糖尿病性網膜症を増悪させるリスク因子となるので、大変注意が必要です。

タキサン系薬剤の中でパクリタキセルを選択した理由は？

タキサン系薬剤において、ドセタキセル、パクリタキセル、nab-パクリタキセルが現在使用可能です。その当時、nab-パクリタキセルは使用できなかったため、骨髄抑制が少なく、悪心・嘔吐の少ない薬剤を選択しました。末梢神経障害を、もしも合併している場合においては、パクリタキセルならびに nab パクリタキセルは使用しづらいかもかもしれません。パクリタキセルの末梢神経障害が、糖尿病の末梢神経障害を増悪させるといわれています。

解 説

2002年に厚生労働省が行ったわが国における糖尿病の実態調査によれば、「糖尿病が強く疑われる人」は740万人、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると1,620万人に及ぶとされており、この30年間に30倍以上その有病率が増加したと考えられている。今後も増加する可能性があり、合併症を伴う乳癌患者も増加するものと考えられる。幼少期からの糖尿病、脂質異常症や高血圧などの食事に対する教育が重要と思われる。

専 門 医 と の カ ン フ ァ ラ ン ス

Q1 治療中に注意しなければならない糖尿病の病態は？

高血糖による高浸透圧高血糖症候群です。低血糖は脳血管障害とよく間違われます。とくにSU薬は、半減期が長く低血糖が遷延することがあり一時血糖が回復してスドウ糖の投与をやめると低血糖になります。抗真菌薬もSU薬の代謝を遷延させて低血糖を誘発します。糖尿病性網膜症を増悪させるために、そのような病態をもっている患者にはとくに注意を要します。

Q2 内分泌代謝専門医とのコミュニケーションは？

一般に、内科医は乳癌の治療や抗癌薬の治療を知らないと思われま。す。そのために、抗癌薬の種類だけでなく、ステロイドやその他の補助薬をどのように使用するか正確に伝えることが重要だと思ひます。たとえば、処方箋や注射箋の写しを渡すのもよいかもしれません。

CASE FILE

症例 2：糖尿病合併乳癌症例（高浸透圧高血糖症候群）

症例経過

（症例）70歳代，女性，閉経後，合併症 糖尿病治療 [SU薬使用，HbA1c (NGSP値) 7.0%].

（現病歴）左乳癌，T4bN1M0 stage IIIb，浸潤性乳管癌，ER (-)，PgR (-)，HER2 (+)，当院に紹介される。術前治療としてドキソルビシン：60 mg/m²，シクロホスファミド：600 mg/m²（3週に1回投与）を開始した。4サイクル目12日目に，咳と痰，14日目発熱38℃，シプロフロキサシン内服するも，15日目に口渇，夜間頻尿，全身倦怠，意識混濁状態で病院来院となる。血糖720 mg/dL，Na 150 mEq/L，K 5.0 mEq/L，BUN 58 mg/dL；血清浸透圧 = 2 × (Na + K) + (血糖値/18) + (BUN/2.8) = 370 mOsm/kgとなる。白血球数3,650/mm³，CRP 23.1，血液培養では細菌検出できず。

（治療経過）

1. 0.45%生理食塩水を第1病日2,000 mL → 第2病日2,500 mL → 第3病日～第5病日1,000 mL + K：20 mEqを投与した。
2. レギュラーインスリン10単位静脈注射した後に，生理食塩水1 mLをレギュラーインスリン1単位となるように調整して，体重あたり0.1 mL/kg/時を輸液ポンプで静脈内投与した。血糖が，300 mg/dL以下になったら1 mL/kg/時に減量する。
3. 胸部X線上，肺炎像はなかったが，喀痰排泄があり，セフトリアキソン（CTRX）2gを第1病日から第5病日まで投与した。
4. 第2病日より意識は清明となる。
5. 第4病日からは，経口摂取とレギュラーインスリンのスライディングスケールで血糖コントロールした。
6. 第10病日より，SU薬と食事に変更し第14病日に退院した（図2）。

症例検討カンファランス

本症例は，SU薬内服中糖尿病患者に局所進行乳癌を合併し，術前治療中に高浸透圧高血糖症候群を併発した。化学療法薬により好中球減少を契機に発熱を併発して発症したものと考えられた。

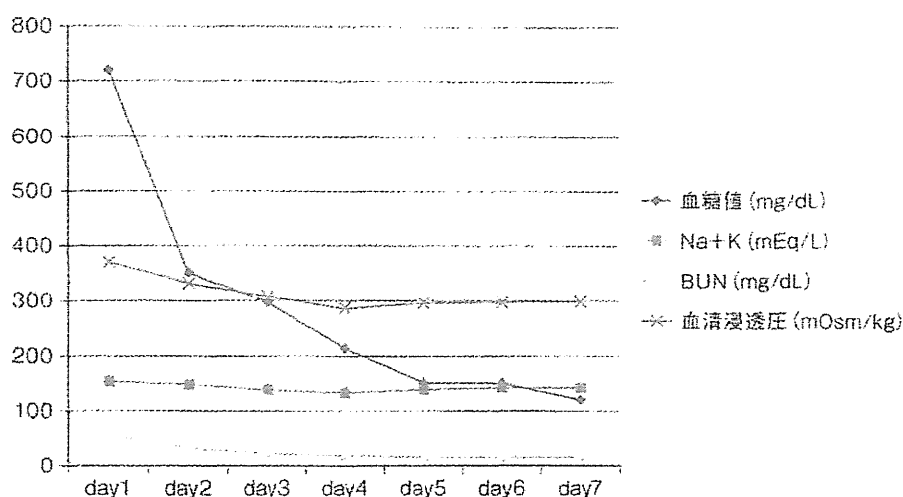


図2 症例2. 臨床経過

糖尿病合併の乳癌患者を治療したときの、高浸透圧高血糖症候群の併発の頻度は？

症例報告が、散見されるだけで頻度はそれほど多くないと思われます。当施設でも3例程度です。どちらかといえば乳癌は高カルシウム血症によるほうが多いと思われませんが、ビスホスホネート製剤や抗ランクル抗体の出現でかなりそれらの頻度も少なくなっています。

治療可能な施設は？

同施設に内分泌代謝の専門家や腫瘍内科医がいれば、発見が遅くない限り十分対処可能です。本症例は、感染症を必ずしも特定できませんでしたが、肺炎などを併発しているとそちらの治療も重要になります。

解説

相対的なインスリン不足による高血糖と、それに伴う浸透圧利尿をきたしながら、水分補給が十分にできない場合、脱水状態が充進し、さらなる高浸透圧と高血糖状態に陥る。これが、高浸透圧高血糖症候群の病態である。引き金になるのが、糖尿病患者の易感染性からくる肺炎や敗血症のことが多い³⁾。なるべく重篤になる前に来院治療が必要である。

専門医とのカンファランス

Q1 高浸透圧高血糖症候群治療での注意点は？

血糖コントロールは、インスリン投与、脱水には輸液、とくにNaが150 mEq/L以上なら0.45%生理食塩水を投与します。Kが低値ならKの補充を行います。漫然と輸液するのではなく、浮腫などの身体チェック、心筋梗塞（とくに無痛性）や脳血管障害の併発も注意する必要があります。

Q2 糖尿病患者への高浸透圧高血糖症候群治療における注意点は？

糖尿病患者は、発症するまでは甘いものが好きでない人でも、発症すると甘いものが欲しくなり嗜好が変わることがあります。患者に、口渇が強い夜間頻尿がある場合は、糖分の入っていない飲料を摂取するようにすすめることと高血糖のシグナルであることを説明しておくことも重要です。

文献

- 1) The International Expert Committee : International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 32 : 1327-1334, 2009
- 2) Nathan DM. et al : Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes : A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy : A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32 : 193-203, 2009
- 3) Kitabchi AE. et al : Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes : A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29 : 2739-2748, 2009

JCOG1204, INSPIRE Trial

(再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験)

北條 隆 ● 国立がん研究センター中央病院乳癌外科医長

概要

乳癌術後のフォローアップは定期的な問診・視触診とマンモグラフィ (MMG) 以外の定期的検査は国内外のガイドラインで推奨されていない。しかし、国内外の多くの施設では推奨以上の検査が実臨床で行われている。これは、多くのガイドラインのもとになっているランダム化比較試験が1980年代に施行されたものであること、その後の薬物療法の進歩で再発後の生存期間が著明に延長していること、また画像検査の進歩により、小さな転移巣を捉えることも可能になってきたことが原因と考えられる。今回、この問題を解決するために、術後5年以内の再発割合が30%以上と推定される再発高リスク乳癌患者を対象とし、術後のフォローアップを定期的な問診・視触診と年に1回のMMGと腫瘍マーカー採血を行う標準的フォローアップと、定期的な画像検査と頻回の腫瘍マーカー採血を加えたインテンシブフォローアップを比較するランダム化比較試験を計画し、JCOG乳がんグループにおいて実施中である。

目的

根治手術後の再発高リスク乳癌患者を対象とし、標準的フォローアップに対するインテンシブフォローアップの全生存期間における優越性をランダム化比較試験にて検証する。/有効性。

対象

①年齢が20歳以上、70歳以下の女性。
②(1)術前薬物療法非施行例：エストロゲン受容体(ER)陽性乳癌では腋窩リンパ節転移個数が4個以上、ER陰性乳癌では腋窩リンパ節転移が1個以上。(2)術前薬物療法施行例：ER陽性乳癌では腋窩リンパ節転移個数が4個以上、

ER陰性乳癌では原発巣または腋窩リンパ節に浸潤癌の遺残を認める。

試験治療ならびに試験期間

対象群 (標準的フォローアップ群) :

問診・視触診, 年1回のMMGと腫瘍マーカーを術後5年まで施行

試験群 (インテンシブフォローアップ群) :

問診・視触診, 年1回のMMG, 腫瘍マーカー (~術後3年: 3ヵ月毎, 術後5年: 6ヵ月毎), 胸腹部CT, 骨シンチグラフィ, 頭部MRI/CTを術

後3年：6ヵ月毎, 術後5年目までは
年1回
予定登録数：1,700
試験期間：登録3年, 追跡期間：登録終了後7
年, 総研究期間：10年

無遠隔再発生存期間,
サブタイプ別全生存期間,
検査実施回数,
検査施行達成割合,
有害反応発生割合

**主要
評価項目**

全生存期間(OS)

問い合わせ先

JCOG1204事務局：北條 隆
〒104-0045
東京都中央区築地5-1-1
TEL：03-3542-2511
E-mail：tahojo@ncc.go.jp

**副次
評価項目**

無病生存期間,
無再発生存期間,

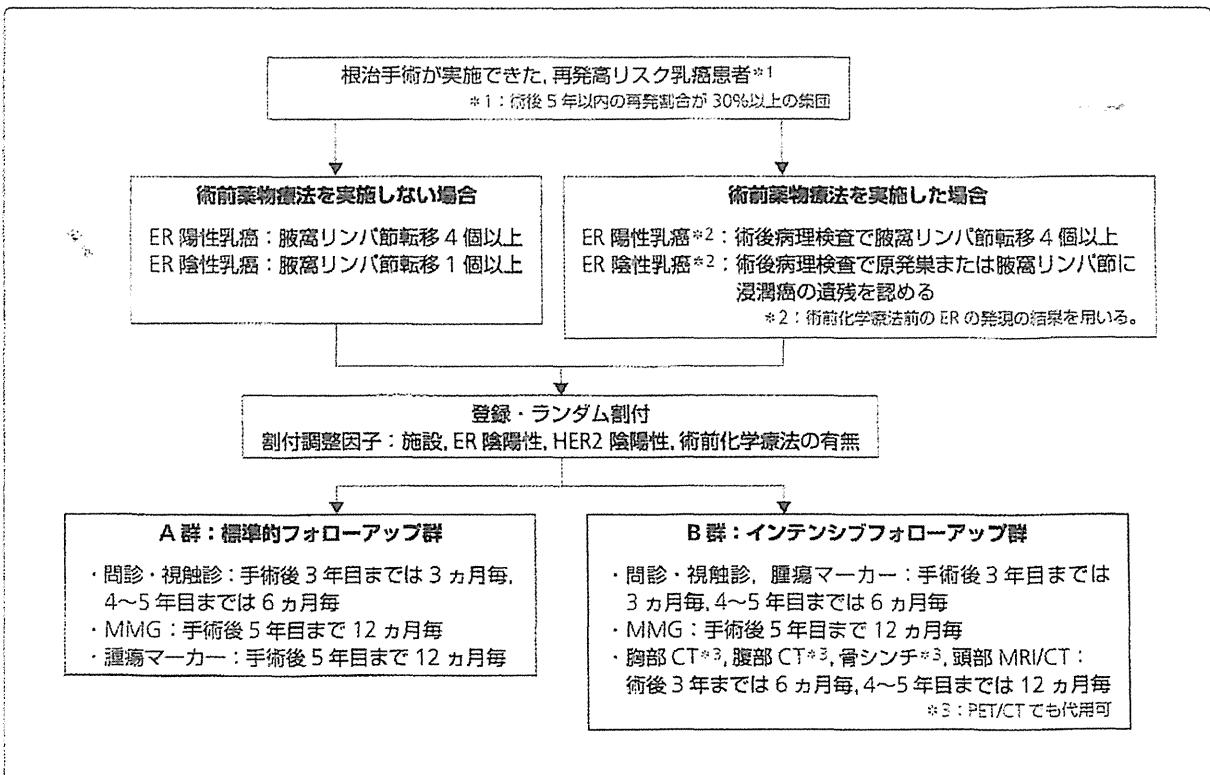


図1 JCOG1204, INSPIRE Trialのデザイン

A phase II study of metronomic paclitaxel/cyclophosphamide/capecitabine followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing/HER2-negative primary breast cancer

N. Masuda · K. Higaki · T. Takano · N. Matsunami ·
T. Morimoto · S. Ohtani · M. Mizutani · T. Miyamoto ·
K. Kuroi · S. Ohno · S. Morita · M. Toi

Received: 7 November 2013 / Accepted: 14 May 2014 / Published online: 29 May 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract

Purpose Better treatments for triple-negative breast cancer (TNBC) are needed. To address this need, we studied the effects of preoperative metronomic paclitaxel/cyclophosphamide/capecitabine (mPCX) followed by 5-fluorouracil (FU)/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as preoperative chemotherapy in TNBC patients.

Methods Forty primary TNBC patients received four cycles of metronomic paclitaxel (80 mg/m² on Days 1, 8, and 15), cyclophosphamide (50 mg/body daily), and capecitabine (1,200 mg/m² daily), followed by four cycles of 5-FU (500 mg/m²), epirubicin (100 mg/m²), and cyclophosphamide (500 mg/m²) every 3 weeks. The primary end point was the pathological complete response (pCR) rate.

Results Forty patients formed the intent-to-treat population. The median dose intensities of paclitaxel, cyclophosphamide, and capecitabine were 89.7, 92.1, and 89.8 %, respectively. Five patients discontinued mPCX and two discontinued FEC, primarily because of adverse events, resulting in a per-protocol population (PPS) of 33 patients. The pCR (ypT0/Tis ypN0) rate was 47.5 % (19/40) in the intent-to-treat population and 54.5 % (18/33) in the PPS. The clinical response rates were 36/40 (90.0 %) and 31/33 (93.9 %) in the intent-to-treat and PPS, respectively. The breast conservation rate was 72.7 % (24/33), and 5/13 patients underwent partial resection instead of pre-planned total mastectomy. Grade 3–4 adverse events included neutropenia (35 %), leukopenia (25 %), and hand-foot syndrome (8 %).

Conclusions Metronomic PCX followed by FEC chemotherapy was associated with a high pCR rate and low toxicity in TNBC patients. Further studies of this regimen in larger numbers of patients are warranted.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00280-014-2492-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

N. Masuda (✉) · M. Mizutani
Department of Surgery, Breast Oncology, National Hospital
Organization Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka,
Chuo-ku, Osaka 540-0006, Japan
e-mail: nmasuda@alpha.ocn.ne.jp

K. Higaki · S. Ohtani
Hiroshima City Hospital, Hiroshima, Japan

T. Takano
Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

N. Matsunami
Osaka Rousai Hospital, Osaka, Japan

T. Morimoto
Yao Municipal Hospital, Osaka, Japan

T. Miyamoto
Gunma Prefectural Cancer Center, Ota, Japan

K. Kuroi
Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center,
Komagome Hospital, Tokyo, Japan

S. Ohno
Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyushu
Cancer Center, Fukuoka, Japan

S. Morita
Yokohama City University Medical Center, Kanagawa, Japan

M. Toi
Graduate School of Medicine Kyoto University, Kyoto, Japan

Keywords Triple-negative breast cancer · Metronomic chemotherapy · Weekly paclitaxel · Oral cyclophosphamide · Capecitabine · pCR

Introduction

Triple-negative breast cancer (TNBC) accounts for ~15 % of all breast cancers [1–4]. The prognosis of TNBC is generally favorable in patients with pathological complete response (pCR), but is quite poor in patients with residual invasive tumors [5]. pCR rates in TNBC vary among chemotherapy regimens, adding to the challenge of treating TNBC. For example, anthracycline-based chemotherapy has a pCR rate of 17–27 % [5–8], increasing to 45 % following the addition of a taxane [9]. Sequential therapy with paclitaxel and anthracyclines has achieved a pCR rate of 28 % in TNBC [5].

A typical sequential therapy for TNBC comprises weekly paclitaxel followed by FEC. However, the outcomes of this regimen are unsatisfactory for TNBC, and more effective therapeutic options are needed [10].

The combination of capecitabine and cyclophosphamide appears to be promising, with an all-oral combination giving a response rate of >40 % in metastatic breast cancer, and is both feasible and well tolerated [11, 12]. The addition of capecitabine to a taxane achieved greater efficacy than a taxane/anthracycline combination [13], possibly because of the synergistic effect of increasing PyNPase activity [14, 15]. A combination of low-dose capecitabine and weekly paclitaxel yielded an overall response rate of 46.5 % in metastatic breast cancer [16]. A paclitaxel/cyclophosphamide combination was effective in patients with advanced recurrent breast cancer [17]. Dellapasqua et al. [18] reported that low-dose daily metronomic oral capecitabine and cyclophosphamide (mXC) combined with bevacizumab was effective for treating advanced breast cancer and minimally toxic. These results led to the hypothesis that a combination of paclitaxel, cyclophosphamide, and capecitabine (PCX) is feasible for chemotherapy in breast cancer patients. Two studies [19, 20] have demonstrated that the efficacy and tolerability of paclitaxel administered every week were better than those of paclitaxel administered every 3 weeks. In the first of these reports, the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial revealed that weekly paclitaxel was associated with a greater response rate, together with a longer time to progression and longer overall survival than administration every 3 weeks. In that study, neutropenia was more common in patients treated every 3 weeks, while neuropathy was more common in patients treated every week. The meta-analysis conducted in the second report [20] confirmed that administration of paclitaxel every week conferred a survival benefit compared

with administration every 3 weeks. Weekly paclitaxel was therefore comparable to the concept of metronomic therapy. In the present study, therefore, the promising regimen of the three drugs is referred to as metronomic paclitaxel, cyclophosphamide, and capecitabine (mPCX) [metronomic paclitaxel (80 mg/m² on Days 1, 8, and 15), cyclophosphamide (50 mg/body daily), and capecitabine (1,200 mg/m² daily), followed by four cycles of 5-FU (500 mg/m²), epirubicin (100 mg/m²), and cyclophosphamide (500 mg/m²) every 3 weeks] and was based on the mCX regimens described above.

Metronomic chemotherapy regimens using combinations of standard drugs that are widely used to treat breast cancer are now being implemented in clinical trials in cancer patients and are proving as effective as maximum therapeutic dose chemotherapeutic regimens but with less toxicity [21–25]. The lower toxicity of these regimens is the main rationale for their adoption [26]. In this study, we examined the histologic effects and safety of four cycles of neoadjuvant mPCX followed by four cycles of neoadjuvant 5-fluorouracil (5-FU)/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) in patients with TNBC. Outcomes included tumor response, rate of breast-conserving surgery, and toxicity.

Methods

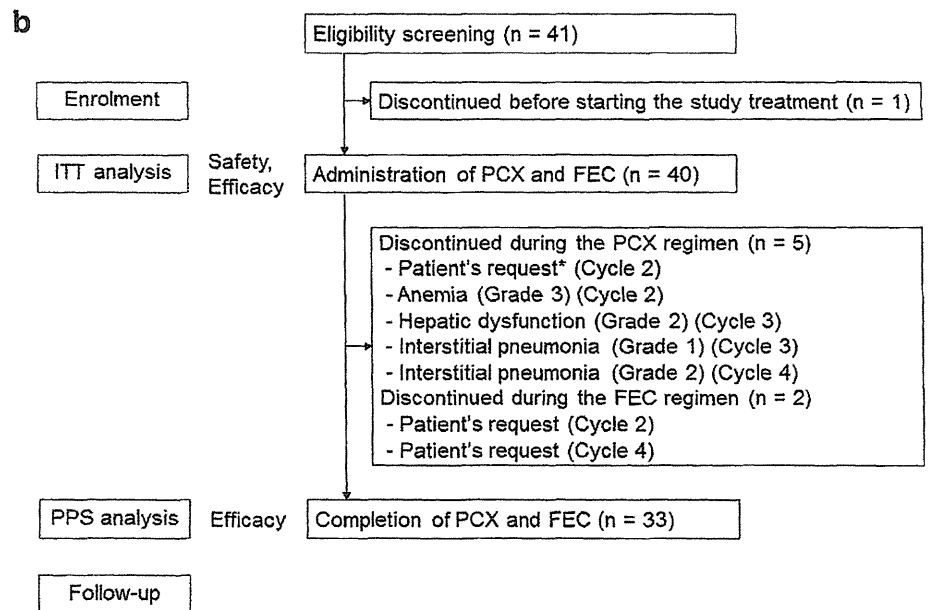
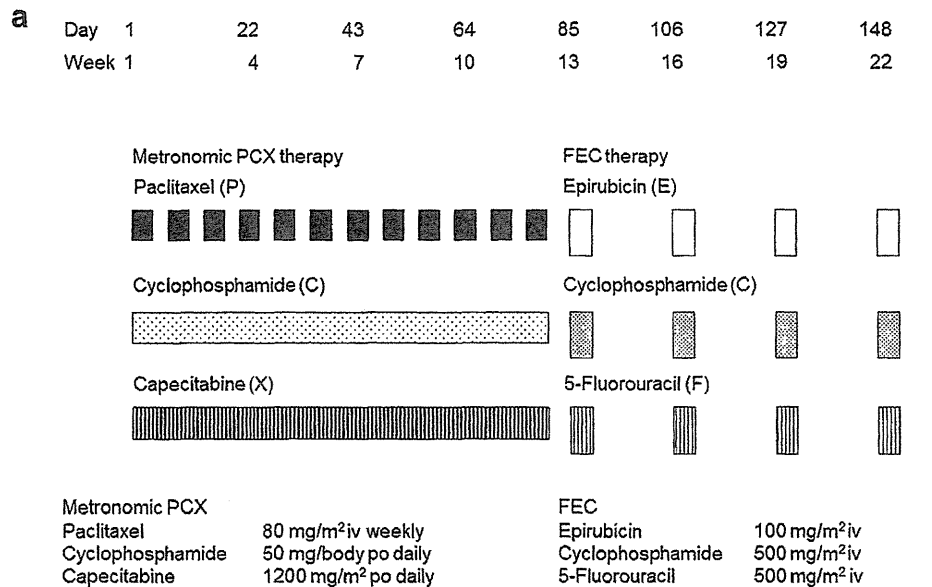
Patients

Females aged 20–70 years with primary TNBC or HER2-negative breast cancer with low estrogen receptor/progesterone receptor expression (<10 %) were eligible for this study. Exclusion criteria included chemotherapy or hormone therapy for breast cancer in the last 5 years; active double cancer; synchronous bilateral breast cancer; male breast cancer; infection or suspected infection; serious heart disease or history thereof; poorly controlled diabetes mellitus; gastrointestinal ulcer or hemorrhage; or any serious comorbidities or a history of drug allergies that may interfere with treatment. Written informed consent was required to participate in the study. The study protocol was approved by the institutional ethics committees at all study locations, and the procedures followed were in accordance with the ethical standards of these committees and the Helsinki Declaration. This trial was registered on the University Hospital Medical Information Network (identifier: UMIN000003570).

Study design and treatment

This was a multicenter open-label study. Eligible patients received four cycles of mPCX followed by four cycles of FEC (Fig. 1a). Each cycle consisted of 3 weeks with a time

Fig. 1 a Study design. During metronomic PCX therapy, patients received intravenous paclitaxel (80 mg/m²) on Days 1, 8, and 15, oral cyclophosphamide (50 mg) on Days 1–21, and oral capecitabine (1,200 mg/m²) on Days 1–21 every 3 weeks for four cycles. Patients then received intravenous 5-FU (500 mg/m²) on Day 1, intravenous epirubicin (100 mg/m²) on Day 1, and intravenous cyclophosphamide (500 mg/m²) on Day 1, every 3 weeks for four cycles. **b** Patient disposition. * P-FEC was administered after discontinuation



window of ±3 days, and surgery was performed 3–8 weeks after the last day of the fourth FEC cycle.

The primary efficacy end point was pCR rate. Secondary end points were the rates of breast-conserving surgery and safety findings.

Enrollment started in March 2010. A key concern of the study was to ensure the safety and tolerability of the new regimen. To that end, in March 2011, the efficacy and safety evaluation committee did an interim evaluation on 10 patients initially enrolled, confirming the efficacy and safety of the treatment. The committee members then unanimously voted for continuation of the study based on the results of the interim evaluation.

Assessments

The primary lesion and metastases to lymph nodes were measured within 1 month before treatment initiation, after the second cycle of metronomic mPCX, and after the fourth cycles of mPCX and FEC. The primary end point of pCR was defined as ypT0/Tis and ypN0, namely an absence of invasive cancer in the breast and lymph nodes. Surgical specimens were sectioned into 5-mm-thick slices, and all cut surfaces were examined. pCR in the primary lesion was categorized, as outlined by Kuroi et al. [27] as strict pCR (spCR), pCR with in situ carcinoma (pCRinv), comprehensive pCR (CpCR), near pCR (response very close to that of

SpCR, but with a small number of cancer cells), and quasi-pCR (includes CpCR and near pCR). In the axillary lymph nodes, ITC pN0(i+) of ≤ 0.2 mm was classified as pN0. A pathologic non-responder was defined as having invasive cancer on pathologic examination (pINV). Adverse events were assessed based on the common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0, except for “nail changes,” which were evaluated using the CTCAE version 3.0.

Treatment protocol

The rationales for the choice of paclitaxel [28–35], cyclophosphamide [36], and capecitabine [14–16, 18, 36–39] for metronomic PCX (mPCX) therapy and the appropriate doses [11, 17, 38–41] were determined on the basis of previous clinical studies. Weekly administration of paclitaxel at a dose of 80 mg/m^2 is a standard regimen for breast cancer and was therefore used in this study. For capecitabine, when we converted the doses used in combination regimens [11–13, 16, 18] to daily doses, we found that the dose ranged from 1,000 to $1,670 \text{ mg/m}^2/\text{day}$. We decided to use a dose close to the middle of this range of $1,200 \text{ mg/m}^2$ daily (administered as 600 mg/m^2 twice daily). For cyclophosphamide, a daily dose of 50 mg is thought to be safe and effective. Accordingly, the metronomic chemotherapy cycle consisted of paclitaxel (80 mg/m^2 on Days 1, 8, and 15), cyclophosphamide (50 mg once daily), and capecitabine (600 mg/m^2 twice daily) every 3 weeks for 12 weeks.

Metronomic chemotherapy involves administering cytotoxic antineoplastic agents at a low dose, avoiding dose-limiting toxicities by exposing endothelial cells, which proliferate slowly, to continuous low doses of cytotoxic antineoplastic agents.

Because mPCX is a new concept, the criteria for dose reduction and interruption were clearly defined to reduce the incidence of adverse events.

mPCX or the relevant component drug was to be suspended or discontinued in the case of neutrophil count $\leq 1,000/\text{mm}^3$ (Grade 3), hand-and-foot syndrome (Grade 2–3), peripheral neuropathy, arthralgia or myalgia (Grade 3) or cystitis (Grade ≥ 2).

FEC therapy was to be discontinued in the case of Grade 3 neutropenia with fever of $\geq 38^\circ\text{C}$; platelet count $< 25,000/\text{mm}^3$ or hemorrhage/platelet transfusion with decreased platelet count; non-hematologic toxicities of \geq Grade 3 (except nausea, vomiting, and anorexia).

The overall safety of the study protocol was assessed after 10 subjects had been enrolled. If > 2 subjects were unable to start the second cycle of mPCX therapy within 3 weeks of completing the first because the criteria for

starting mPCX or paclitaxel (Online Resource 1) were not met, discontinuation of the study was to be considered.

Sample size and statistical analyses

The sample size was calculated based on a pCR rate of 28 % with preoperative paclitaxel FAC (5-FU/doxorubicin/cyclophosphamide)/FEC therapy and 20 % with an anthracycline-based regimen (FAC/FEC/AC) [5]. Because cyclophosphamide and capecitabine were coadministered with paclitaxel, the expected pCR rate was 40 % at a threshold of 20 %. Under those conditions with $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.2$, 36 evaluable subjects were required, and a sample size of 40 patients was considered sufficient to allow for discontinuations. The proportions of patients with a partial response (PR) or better and of those with a complete response (CR; objective CR), together with 95 % confidence intervals, were calculated from the distribution of the objective response.

Histologic response was measured as the proportion of patients with pCR. For adverse events, the proportions of Grade 1–4 events were calculated. All analyses are presented descriptively as the n (%) of patients or median (range).

Results

Patient characteristics

Forty-one patients were enrolled into the study and 40 (median age 52 years; range 33–69 years) underwent at least one cycle of treatment and were included in the intent-to-treat (ITT) population (Fig. 1b). The median tumor size was 23.7 mm (range 3.5–82 mm) and was classified as N(+) in 40 % (16/40) and weakly positive for ER (i.e., 1–9 %) in 17.5 % (7/40) of patients (Table 1). Five patients withdrew during mPCX at the patient’s request in two cases and because of adverse events in three. Two patients withdrew during FEC at their own request. Therefore, the per-protocol population (PPS) consisted of 33 patients (Fig. 1b).

Treatment exposure

Because this regimen was being evaluated for the first time, tolerability was assessed in terms of the relative dose intensity (RDI) of each component, which was classified as RDI in all patient groups (Online Resource 2). The RDI was high in the mPCX phase (paclitaxel 89.7 %; cyclophosphamide 92.1 %; capecitabine 89.8 %) and in the FEC phase (epirubicin 89.8 %).

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	Value
<i>N</i>	40
<i>Age, years</i>	
Median (range)	52.0 (33.0, 69.0)
<i>PS</i>	
0	37 (92.5 %)
1	3 (7.5 %)
<i>Tumor stage status</i>	
T1	8 (20.0 %)
T2	27 (67.5 %)
T3	5 (12.5 %)
<i>Tumor size, mm^a</i>	
Median (range) (mm)	23.7 (3.5, 82.0)
<i>Node status</i>	
N0	24 (60.0 %)
N1	16 (40.0 %)
<i>Disease stage</i>	
Stage I	5 (12.5 %)
Stage IIa	21 (52.5 %)
Stage IIb	10 (25.0 %)
Stage IIIa	4 (10.0 %)
<i>Menopausal status</i>	
Premenopausal	19 (47.5 %)
Postmenopausal	21 (52.5 %)
<i>ER (IHC)</i>	
0 %	33 (82.5 %)
1–9 %	7 (17.5 %)
<i>PgR (IHC)</i>	
0 %	39 (97.5 %)
1–9 %	1 (2.5 %)
<i>HER2 (IHC)</i>	
0	28 (70.0 %)
1	8 (20.0 %)
2	1 (2.5 %)
NA	3 (7.5 %)
<i>Histological grade (B&R classification)</i>	
1	5 (12.5 %)
2	11 (27.5 %)
3	23 (57.5 %)
Unknown	1 (2.5 %)
<i>Sentinel node lymph biopsy before starting the study treatment</i>	
No	36 (90.0 %)
Yes	4 (10.0 %)
n0	4 (100.0 %)
n+	0 (0.0 %)
<i>Surgical treatment planned before starting the study treatment</i>	
BCS	25 (62.5 %)
Mastectomy	15 (37.5 %)

PS performance status, *ER* estrogen receptor, *PgR* progesterone receptor, *HER2* human epidermal growth factor receptor, *IHC* immunohistochemistry, *B&R* Bloom and Richardson grading system, *BCS* breast-conserving surgery

^a Measured by magnetic resonance imaging or computed tomography; if both were available, the magnetic resonance imaging-determined size was used

Clinical response

The clinical response rate was calculated following an objective evaluation of the clinical response based on palpation and MRI/CT (Table 2). The clinical response rate (based on MRI/CT) was 90.0 % (36/40) in the ITT population and 93.9 % (31/33) in the PPS.

pCR

pCR was achieved after mPCX and FEC by 47.5 % (19/40) of patients in the ITT population and in 54.5 % (18/33) of patients in the PPS. The results for all grades of pCR in both populations are shown in Table 3.

Further analysis on weakly ER-positive patients ($n = 7$) revealed that invasive breast cancer disappeared in four patients (ypT0/Tis) after mPCX-EFC therapy, three of whom were axillary lymph node negative (ypN0). The specific results in these seven patients were SpCR n0 ($n = 1$), SpCR n(+) (1), pCRinv n0 (2), near pCR n(+) (2), and non-pCR n0 (1).

Relationship between tumor response rates after mPCX and pathological response

Figure 2 shows the tumor response rates in individual patients. Eleven of the 33 patients in the PPS achieved a clinical CR (i.e., a decrease in lesion size of 100 % on MRI/CT). Ten of these 11 patients achieved a pCR (ypT0/Tis ypN0). For the remaining patient, the histological rating for the primary focus was SpCR (no residual invasive or non-invasive tumor); however, this patient was positive for lymph node invasion.

Surgical procedures

Breast-conserving surgery was planned in 25 patients in the ITT population (including 20 in the PPS), and the breast was successfully conserved after surgery in 23 patients (19 from the PPS), corresponding to a success rate of 92.0 (95 % CI: 81.4–100.0 %; 95 % success rate and 95 % CI: 85.4–104.6 % in the PPS). The other two patients underwent total mastectomy.

In 15 patients in the ITT population (including 13 in the PPS), total mastectomy was planned, but breast-conserving surgery (BCS) was possible in six patients (40 %, 95 % CI: 15.2–64.8 %; BCS was possible in five (38.5 %) of the 13 patients in the PPS (95 % CI: 12.0–64.9 %)). The other nine patients (eight from the PPS) underwent total mastectomy, as planned. Therefore, the overall rate of breast conservation in the ITT was 72.5 % (29/40, 95 % CI: 58.7–86.3 %). The rate in the PPS was 72.7 % (24/33; 95 % CI: 57.5–87.9 %).