


  
 Comprehensive Support Project

本研究は財団法人パブリックヘルスリサーチセンターの支援事業の一環として実施された

## 乳癌術後患者を対象としたtaxane化学療法が末梢神経障害とQOLに及ぼす影響

### —N-SAS BC 02

下妻晃二郎<sup>1</sup>、大橋靖雄<sup>2</sup>、竹内文乃<sup>2</sup>、荒西利彦<sup>2</sup>、黒井克昌<sup>3</sup>、大住省三<sup>4</sup>、牧野春彦<sup>5</sup>、向井博文<sup>6</sup>、勝俣範之<sup>7</sup>、蔵並勝<sup>8</sup>、末益公人<sup>9</sup>、渡辺亨<sup>10</sup>

立命館大学総合理工学院 生命科学部<sup>1</sup>、東京大学大学院 医学系研究科<sup>2</sup>、都立駒込病院 外科・臨床試験科<sup>3</sup>、国立病院機構四国がんセンター 乳癌外科<sup>4</sup>、新潟市民病院 乳癌腫瘍科<sup>5</sup>、国立がんセンター東病院 化学療法科<sup>6</sup>、国立がんセンター中央病院 腫瘍内科<sup>7</sup>、北里大学医学部 外科<sup>8</sup>、埼玉県立がんセンター 乳癌外科<sup>9</sup>、浜松オンコロジーセンター<sup>10</sup>

18<sup>th</sup> JBCS Annual Meeting June 25, 2010 @Sapporo

## Conflict of interest


  
 The Japanese Breast Cancer Society since 1992

筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

## 背景と目的

- 乳癌の標準治療薬の一つであるtaxane系抗癌剤により、約6割の患者が末梢神経障害を経験するとされ、治療の中止や減量の原因となる場合も少なくない。
- しかるに、神経障害の詳細や健康関連QOL (HRQOL)に及ぼす影響はよくわかっていない。
- 化学療法に起因する末梢神経障害(chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN)は、医師などによる第三者評価や機器による客観的測定は臨床的判断に役立たないという報告が多く、患者の主観的アウトカム(Patient-reported outcomes: PROs)の適切な評価とその結果の臨床応用が重要である。

■ 上記の背景から、全国規模の乳癌術後補助療法臨床試験(N-SAS BC 02)において、CIPNとHRQOLを経時的に1年間測定し特徴を明らかにしたので報告する。

## Study Schema of N-SAS BC 02

No. of patients: 1060

Breast cancer surgery

Eligibility: Stage I-IIIa, node positive, age<70, PS: 0-1

Randomization

Stratification: No. of positive node, HER2 positivity, Types of surgery, Hospital

ACP (Control)

AC x 4  
Paclitaxel x 4

ACD

AC x 4  
Docetaxel x 4

PTX

Paclitaxel x 8

DTX

Docetaxel x 8

+/- Radiation therapy to the breast, +/- Tamoxifen for 5 years

AC: Doxorubicin (or Epirubicin) 60mg/m<sup>2</sup> (or 75 mg/m<sup>2</sup>) + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> q3wks  
 PTX: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q3wks DTX: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> q3wks

**Primary endpoint:** Disease free survival (DFS)  
**Secondary endpoints:** Recurrent free survival (RFS), Overall survival (OS),  
**CIPN, HRQOL:** Incidence and severity of adverse events, cost-effectiveness

## 対象

- N-SAS BC 02に登録した1,060例のうち、初期の連続300例(2001年11月-2003年5月登録)をCIPNとHRQOLの研究対象とした。
- 対象300例において、4治療群間の医学的・社会人口統計学的背景に差は認められなかった。
  - 1,060例の背景との比較においても差はなかった。

## 患者背景

Table 1. Baseline Patient Characteristics (N = 300)

Patient characteristics	ACP (n = 74)	ACD (n = 75)	PTX (n = 76)	DTX (n = 75)
Age, years				
Mean (SD)	53.4 (7.7)	52.7 (9.2)	50.6 (9.9)	50.1 (8.5)
Range	25-68	25-70	26-66	30-67
Pathological tumor size, No. of patients				
< 3cm	41	42	44	43
≥ 3cm	33	33	32	32
No. of positive lymph nodes, No. of patients				
1-3	41	41	42	41
4-9	18	20	21	21
≥ 10	15	14	13	13
Type of surgery, No. of patients				
Breast conservation	31	30	32	31
Mastectomy	43	45	44	44
Estrogen receptor status, No. of patients				
Positive	22	17	18	19
Negative	52	58	58	56

Progesterone receptor status, No. of patients

	ACP	ACD	PTX	DTX
Positive	7	13	10	10
Negative	66	62	65	65
Unknown	1	0	1	0

HER2 status, No. of patients

	ACP	ACD	PTX	DTX
0	22	17	22	21
1+	14	14	12	10
2+	4	5	4	5
3+	13	15	15	13
Unknown	21	24	23	26

ACP, anthracycline-cyclophosphamide followed by paclitaxel; ACD, anthracycline-cyclophosphamide followed by docetaxel; PTX, paclitaxel alone; DTX, docetaxel alone; HER2, human epidermal growth factor receptor type 2.

## 使用したCIPN・HRQOL尺度

	Patient-based	Physician-based
CIPN	<b>PNQ*</b> (Patient Neurotoxicity Questionnaire)	<b>NCI-CTC (Version 2.0)</b> (Neuro-sensory & Neuro-motor)
HRQOL	<b>FACT/GOG-Ntx**</b> (Functional Assessment of Cancer Therapy-Neurotoxicity)	<b>PNEF***</b> (Physician Neurotoxicity Examination Form)

◆FACT/GOG-Ntx = FACT-G + Ntx subscale (11 items)

\* Hausheer F, et al., Semin Oncol 2006, Shimozuma K, et al, Support Care Cancer 2009  
 \*\*Calhoun EA, et al., Int J Gynecol Cancer 2003  
 \*\*\*Developed by Hausheer F, et al

## PNQ日本語版

患者用神経毒性調査票 (PNQ) (9キサン, シスプラチン, カルボプラチン用) (1)

次の質問について、この質問票、あなたが感じてきた状態をもっとよく表しているものを選び、1-5の数字でその程度を、番号にをつけてください。

質問

1. 手足は定期的に「ひりひり感、痛み、痺れ、痺れ」を感じます。
2. 手足は定期的に軽度の「ひりひり感、痛み、痺れ、痺れ」があるが、日常生活に支障はありません。
3. 手足は定期的に軽度の「ひりひり感、痛み、痺れ、痺れ」があるが、日常生活に支障はほとんどありません。
4. 手足は定期的に中等度の「ひりひり感、痛み、痺れ、痺れ」があるが、日常生活に支障はほとんどありません。
5. 手足は定期的に重度の「ひりひり感、痛み、痺れ、痺れ」があり、日常生活に支障をきたしています。

※ または以下に○をつけた方のみ以下の質問にお答えください。

【支障があった項目】

<input type="checkbox"/> ボタンをかける	<input type="checkbox"/> スプーンを使う	<input type="checkbox"/> ナイフを使う	<input type="checkbox"/> フォークを使う
<input type="checkbox"/> その他の食器類を使う	<input type="checkbox"/> ドアを開ける	<input type="checkbox"/> コンセントを抜く	<input type="checkbox"/> 電話機をダイヤルする
<input type="checkbox"/> リモコンを使う	<input type="checkbox"/> 靴をはく	<input type="checkbox"/> 靴紐を結ぶ	<input type="checkbox"/> 靴紐を上げる
<input type="checkbox"/> コンピュータキーボードを使う	<input type="checkbox"/> 文字を書く	<input type="checkbox"/> 歩行	<input type="checkbox"/> 歩行を続ける
<input type="checkbox"/> 掃除をする	<input type="checkbox"/> 洗濯をする	<input type="checkbox"/> 靴のひもを結ぶ	<input type="checkbox"/> 杖 (「障害者用杖」)
<input type="checkbox"/> 運転をする	<input type="checkbox"/> 車の運転をする	<input type="checkbox"/> 車の運転を続ける	<input type="checkbox"/> 車の運転を続ける

患者用神経毒性調査票 (PNQ) (9キサン, シスプラチン, カルボプラチン用) (2)

次の質問について、この質問票、あなたが感じてきた状態をもっとよく表しているものを選び、1-5の数字でその程度を、番号にをつけてください。

質問

1. 腕や足に力が入りません。
2. 腕や足に軽度の力が入りませんが、日常生活に支障はほとんどありません。
3. 腕や足に軽度の力が入りませんが、日常生活に支障はほとんどありません。
4. 腕や足に中等度の力が入りませんが、日常生活に支障はほとんどありません。
5. 腕や足に重度の力が入りませんが、日常生活に支障をきたしています。

※ または以下に○をつけた方のみ以下の質問にお答えください。

【支障があった項目】

<input type="checkbox"/> ボタンをかける	<input type="checkbox"/> スプーンを使う	<input type="checkbox"/> ナイフを使う	<input type="checkbox"/> フォークを使う
<input type="checkbox"/> その他の食器類を使う	<input type="checkbox"/> ドアを開ける	<input type="checkbox"/> コンセントを抜く	<input type="checkbox"/> 電話機をダイヤルする
<input type="checkbox"/> リモコンを使う	<input type="checkbox"/> 靴をはく	<input type="checkbox"/> 靴紐を結ぶ	<input type="checkbox"/> 靴紐を上げる
<input type="checkbox"/> コンピュータキーボードを使う	<input type="checkbox"/> 文字を書く	<input type="checkbox"/> 歩行	<input type="checkbox"/> 歩行を続ける
<input type="checkbox"/> 掃除をする	<input type="checkbox"/> 洗濯をする	<input type="checkbox"/> 靴のひもを結ぶ	<input type="checkbox"/> 杖 (「障害者用杖」)
<input type="checkbox"/> 運転をする	<input type="checkbox"/> 車の運転をする	<input type="checkbox"/> 車の運転を続ける	<input type="checkbox"/> 車の運転を続ける

下妻らが正式な日本語版を開発。版権は原版の開発者であるDr. Hausheerが所有。

## FACT-G 日本語版 (一部)

下記はあなたと同じ症状の方々が重要だと感じた項目です。項目ごとに、過去7日間のあなたの状態に最もよくあてはまる番号を1-5の数字で選んでください。

身体症状について		全くあてはまらない	ややあてはまらない	ややあてはまる	かなりあてはまる	非常にあてはまる
100	腕や足に力が入りません。	0	1	2	3	4
101	吐き気がする。	0	1	2	3	4
102	体の具合のせいであらゆる活動が難しくなっている。	0	1	2	3	4
103	痛みがある。	0	1	2	3	4
104	治療による副作用に悩んでいる。	0	1	2	3	4
105	自分は病気で苦しんでいる。	0	1	2	3	4
106	体の具合のせいであらゆる活動が難しくなっている。	0	1	2	3	4
社会的・家族との関係について		全くあてはまらない	ややあてはまらない	ややあてはまる	かなりあてはまる	非常にあてはまる
107	友人たちと身元を感じない。	0	1	2	3	4
108	家族から精神的な助けがなくなる。	0	1	2	3	4
109	友人からの助けがなくなる。	0	1	2	3	4
110	家族は私の病気を充分受け入れていない。	0	1	2	3	4
111	私の病気についての家族間の話し合いに満足していない。	0	1	2	3	4
112	パートナー(または自分と一緒に暮らす人)を頼りに感じない。	0	1	2	3	4
113	次の質問の内容は、現在あなたの性生活がどの程度あるのかは無関係です。友人に性行為をする場合は右の数字に○印を付け、左の数字は性行為をしていない状態に当てはまる。					
114	性生活に満足している。	0	1	2	3	4

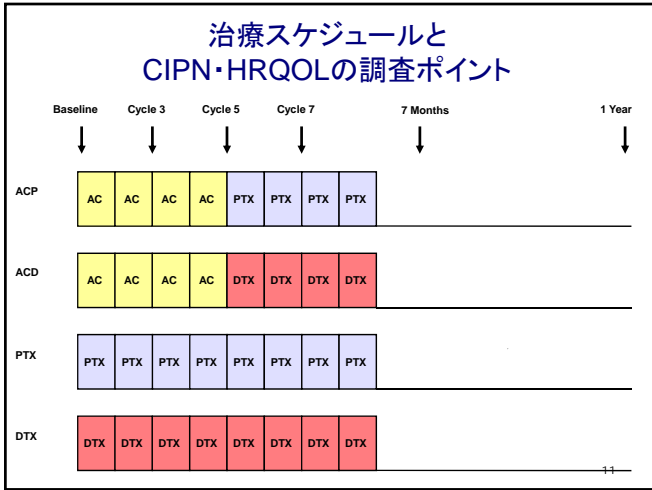
小林らが正式な日本語版を開発。版権は原版の開発者であるDr. Cellaらが所有。

## FACT/GOG-Ntx subscale 日本語版

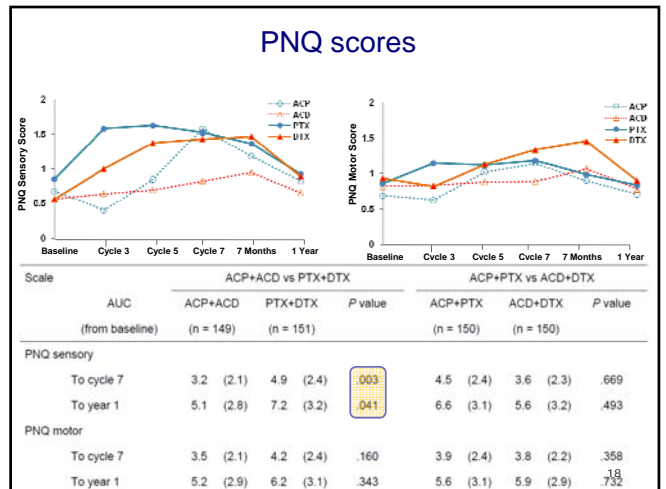
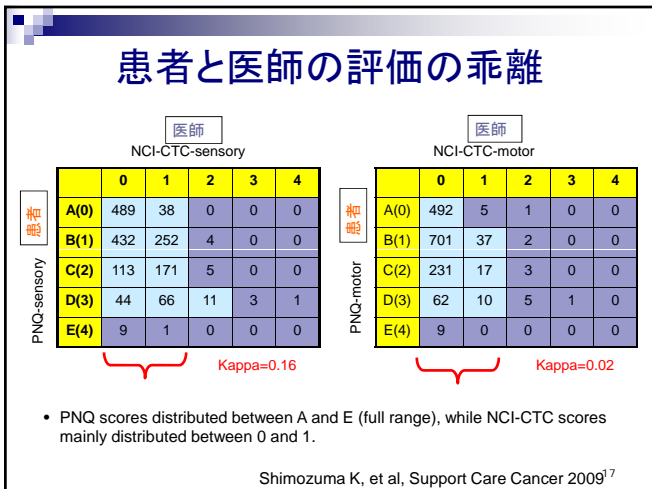
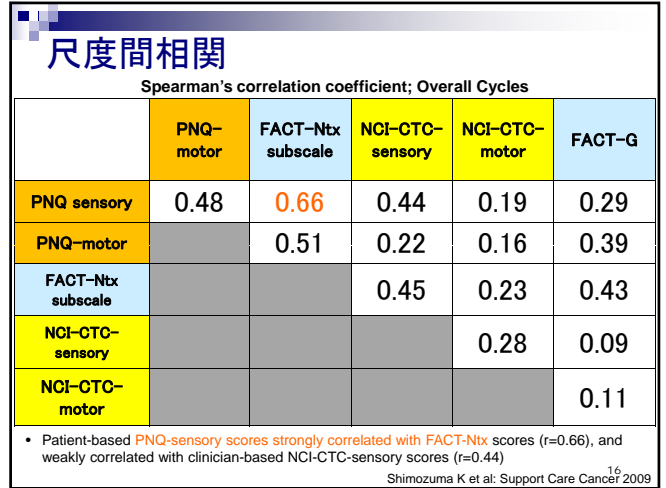
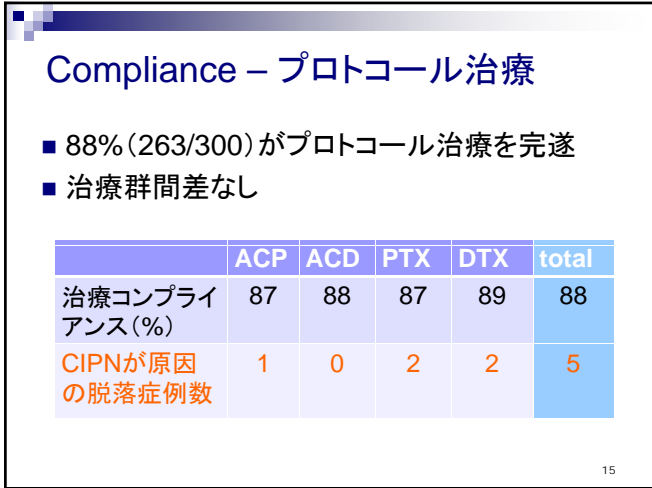
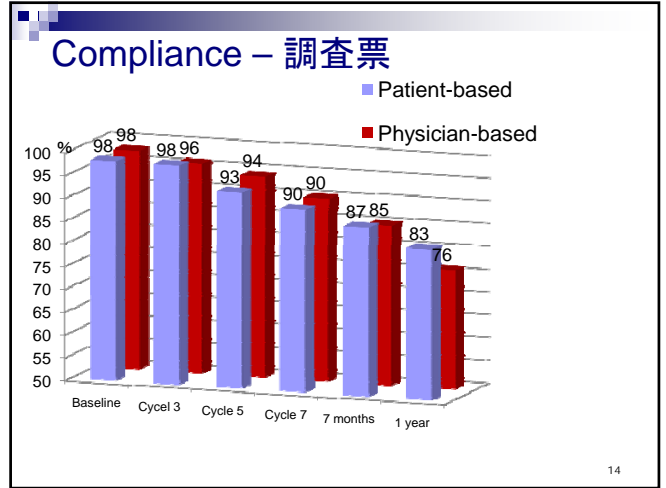
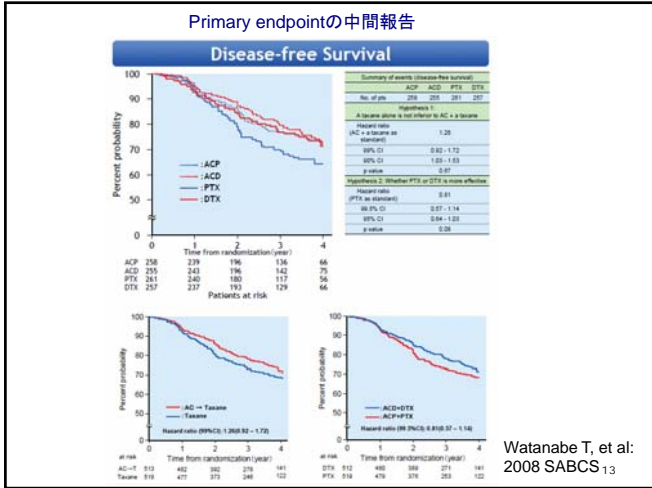
項目ごとに、ごく最近(過去7日間程度)のあなたの状態に最もよくあてはまる番号をひとつだけ選びおいてください。

その他心配な点		全くあてはまらない	わずかにあてはまる	多少あてはまる	かなりあてはまる	非常にあてはまる
NTX 1	手の感覚が麻痺したり、ひりひり痛む。	0	1	2	3	4
NTX 2	足の感覚が麻痺したり、ひりひり痛む。	0	1	2	3	4
NTX 3	上で述べられたこと以外に手に不快感がある。	0	1	2	3	4
NTX 4	上で述べられたこと以外に足に不快感がある。	0	1	2	3	4
NTX 5	関節に痛みを感じたり、筋肉がけいれんする。	0	1	2	3	4
HI 12	体全体が弱っている感じがする。	0	1	2	3	4
NTX 6	耳が聞こえにくくなった。	0	1	2	3	4
NTX 7	耳鳴りがする。	0	1	2	3	4
NTX 8	ボタンを掛けるのに苦労している。	0	1	2	3	4
NTX 9	手で小さいものを握った時、その形がはっきり分りにくい。	0	1	2	3	4
An 6	歩くことが困難である。	0	1	2	3	4

下妻らが正式な日本語版を開発。版権は原版の開発者であるDr. Cellaらが所有。



## 結果



## PNQ sensory scores

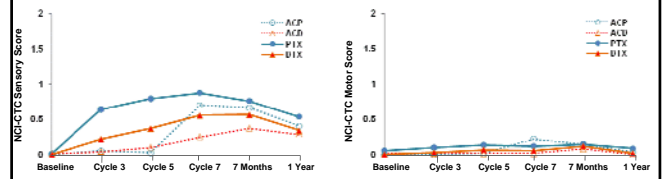
-Grade D or E (生活に支障がある)の割合-

	ACP (n = 74)		ACD (n = 75)		PTX (n = 76)		DTX (n = 75)	
Assessment points	No. of patients, %							
Baseline	2/72	2.8	1/69	1.4	4/70	5.7	1/69	1.4
Cycle 3	0/69	0.0	3/70	4.3	11/70	15.7	5/70	7.1
Cycle 5	8/68	11.8	2/66	3.0	11/67	16.4	11/72	15.3
Cycle 7	13/67	19.4	2/64	3.1	8/65	12.3	10/67	14.9
7 Months	3/60	5.0	2/64	3.1	5/63	7.9	14/66	21.2
1 Year	2/58	3.4	0/53	0.0	2/57	3.5	4/56	7.1

ACP, anthracycline-cyclophosphamide followed by paclitaxel; ACD, anthracycline-cyclophosphamide followed by docetaxel; PTX, paclitaxel alone; DTX, docetaxel alone

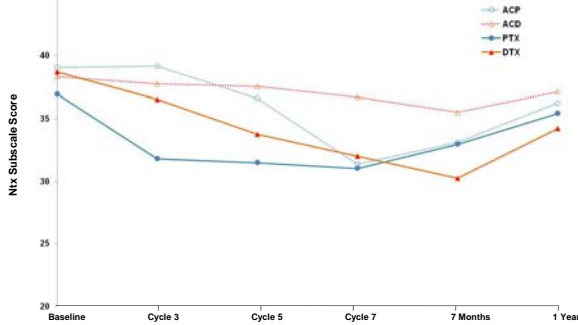
19

## NCI-CTC scores



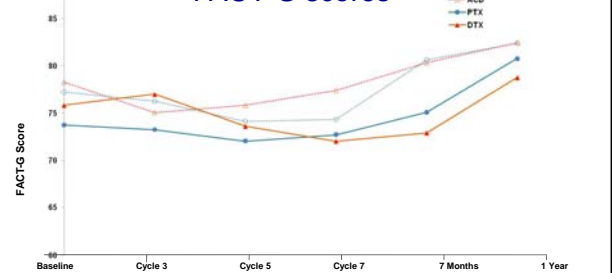
Scale	AUC (from baseline)	ACP+ACD vs PTX+DTX			ACP+PTX vs ACD+DTX		
		ACP+ACD (n = 149)	PTX+DTX (n = 151)	P value	ACP+PTX (n = 150)	ACD+DTX (n = 150)	P value
<b>NCI-CTC sensory</b>							
To cycle 7		0.6 (0.7)	1.7 (1.4)	<.001	1.5 (1.3)	0.8 (1.1)	<.001
To year 1		1.5 (1.2)	2.8 (1.9)	<.001	2.7 (1.7)	1.6 (1.5)	.014
<b>NCI-CTC motor</b>							
To cycle 7		0.2 (0.4)	0.3 (0.7)	.248	0.3 (0.7)	0.1 (0.4)	.446
To year 1		0.3 (0.6)	0.5 (0.9)	.603	0.5 (0.9)	0.2 (0.6)	.235

## FACT/GOG-Ntx subscale scores



Scale	AUC	ACP+ACD vs PTX+DTX			ACP+PTX vs ACD+DTX		
		ACP+ACD	PTX+DTX	P value	ACP+PTX	ACD+DTX	P value
<b>Ntx subscale</b>							
To cycle 7		147.8 (11.7)	136.7 (16.1)	<.001	139.2 (15.3)	145.4 (14.3)	<.001
To year 1		218.4 (17.4)	203.5 (22.5)	<.001	208.0 (20.7)	213.9 (21.8)	.017

## FACT-G scores



Scale	AUC (from baseline)	ACP+ACD vs PTX+DTX			ACP+PTX vs ACD+DTX		
		ACP+ACD (n = 149)	PTX+DTX (n = 151)	P value	ACP+PTX (n = 150)	ACD+DTX (n = 150)	P value
<b>FACT-G</b>							
To cycle 7		303.9 (49.9)	295.5 (48.7)	.144	297.1 (50.6)	302.2 (48.1)	.372
To year 1		465.9 (68.0)	450.0 (68.1)	.044	456.3 (70.3)	459.5 (66.6)	.22683

## 結果のまとめ

- 患者と医療者の評価の乖離
  - CIPNに関しては医療者は患者の訴えを過小評価する傾向があり、PRO評価の重要性が明らかになった。
- CIPN (PNQ)
  - Taxane単独2群ではACを含む2群より有意に障害が強かったが、1年後にはほぼ回復した。
  - PTX単独群ではDTX単独群と比べてCIPN出現のピークが早かった。
- HRQOL
  - General HRQOLにおいては治療期間中は差を認めなかった。

## 結論

- Taxane単独治療はAC⇒taxaneよりもCIPNが強かったが、HRQOLに関する認容性は高かった。

23