

図1 CA012試験：アブラキサンと従来のパクリタキセルの全生存期間
(文献2より引用)

A：全体集団、B：二次治療以降の患者集団

26.6カ月でHR 0.688であったが、有意差には至らなかった。

しかし、アブラキサン毎週投与100mg/m²と150mg/m²の比較では、22.2カ月 vs. 33.8カ月、HR 0.575；p = 0.008であり、有意な延長がみられた(図2)。

ただ、有害事象に関してはアブラキサン毎週投与150mg/m²群は100mg/m²群と比べ、Grade 3以上の好中球減少(44% vs. 25%)や感覚性末梢神経障害(22% vs. 9%)が高頻度にみられた⁴⁾。

CA013試験

一方、タキサン系薬剤耐性転移乳がんを対象とした第II相比較試験CA013試験(n = 181)では、毎週アブラキサン100mg/m²と120mg/m²の投与量が検討された。結果はそれぞれ、奏効率14% vs. 16%、PFS中央値3カ月 vs. 3.5カ月、OS中央値9.2カ月 vs. 9.1カ月であり有意差は認められなかった。

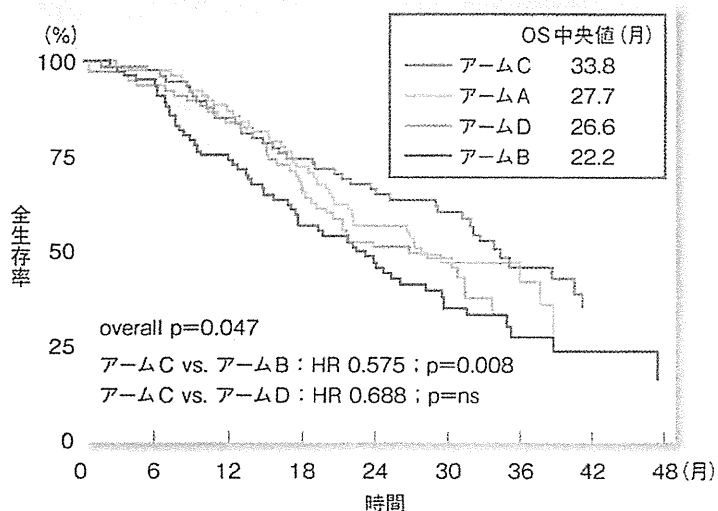
以上の試験結果をもとに、有効性の点から欧米ではアブラキサン毎週投与150mg/m²が標準治療とされた。

アブラキサンの問題点

CALGB40502試験

次にランダム化第III相試験CALGB40502試験(n=799)において⁵⁾、パクリタキセル毎週90mg/m²、アブラキサン毎週150mg/m²、ixabepilone毎週16mg/m²(本邦未承認)の投与にベバシズマブ2週ごと10mg/kgが併用され比較検討された。その結果、パクリタキセル群は10.6カ月に対して、アブラキサン群が9.2カ月(HR 1.19；p=0.12)、ixabepilone群が7.6カ月(HR 1.53；p<0.0001)であり、アブラキサンは従来のパクリタキセルに対して優越性を示すことができず、むしろ劣る結果を示したため、途中で試験が無効中止となった(図3)。

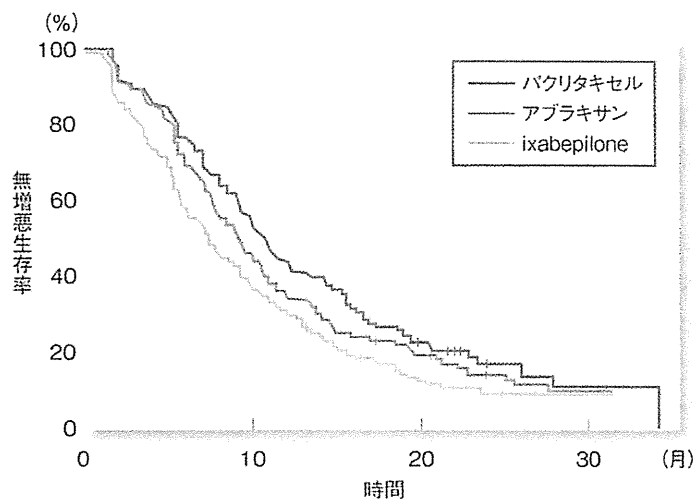
この理由として、パクリタキセル群と比較し、アブラキサン群でGrade 3以上の血液毒性(51% vs. 21%)、末梢神経障害(25% vs. 16%)の出現割合が有意に高く、3サイクルまでの減量割合がアブラキサン群で45%とほかの治療群に比べ3倍高率であり、サイクルごとの



患者数	0	6	12	18	24	30	36	42	48
アームC	74	72	62	54	46	34	19	8	2
アームA	76	74	65	51	40	19	9	2	1
アームD	74	69	60	45	35	20	2	1	0
アームB	76	69	54	41	33	21	9	6	2

図2 CA024試験：アブラキサンとドセタキセルの全生存期間 (文献4より引用)

アームC：アブラキサン毎週投与150mg/m²群、
 アームA：アブラキサン3週ごと投与300mg/m²群、
 アームD：ドセタキセル3週ごと投与100mg/m²群、
 アームB：アブラキサン毎週投与100mg/m²群



	HR (95% CI)	p
アブラキサン vs. パクリタキセル	1.19 (0.96-1.49)	0.12
ixabepilone vs. パクリタキセル	1.53 (1.24-1.90)	<0.0001

薬剤	例数	PFS中央値
パクリタキセル	283	10.6
アブラキサン	271	9.2
ixabepilone	245	7.6

図3 CALGB40502試験：無増悪生存期間 (文献5より引用)

	アブラキサン (n=258)	パクリタキセル (n=262)	ixabepifone (n=237)
Grade 3/4の血液毒性	51% p<0.0001	21%	12% p=0.004
Grade 3/4の非血液毒性	60% p=0.0002	44%	56% p=0.005
Grade 3/4の末梢神経障害	25% p=0.012	16%	25% p=0.022
3サイクルまでの減量	45%	15%	15%

表2 CALGB40502試験：有害事象と減量割合(文献5より引用)

治療中止割合もイクサベピロン群とアブラキサン群がパクリタキセル群に比し多かったことが挙げられている(表2)。つまり、毎週アブラキサンの標準投与量である150mg/m²(パクリタキセルとして1.67倍量)がover doseであった可能性があり、治験継続性の点で問題視された。

アブラキサンのわが国での現状

J0100試験

海外の試験結果を受け、わが国においてもアブラキサンの国内第Ⅰ相試験(固形がん対象、J0100試験)⁶⁾が行われた。12人の固形がん患者が試験に参加したが、このなかに乳がん患者は含まれていなかった。

用量レベルは200mg/m²、260mg/m²、300mg/m²の3段階で行われたが、用量制限毒性は認められず、推奨用量は海外と同様260mg/m²に決定された。この試験結果が元となり第Ⅱ相試験は行われず、2010年7月に乳がんに対してアブラキサン260mg/m²(3週ごと投与方法)がわが国で承認され、転移性乳がん化学療法の重要な治療オプションの

1つとなった。

しかしながら、J0100試験はわずか12人の検討であること、乳がん患者がエントリーされていなかったことから、転移性乳がんに対する効果安全性に関してはデータの蓄積が必要であった。

アブラキサン発売直後に行われた「アブラキサン乳がん使用成績調査」⁷⁾によると、投与量に関して、約1/3の症例で初回投与から減量して投与されており、また標準投与量から開始した症例も27.3%の症例が減量を要していた。減量の主な原因は骨髄抑制および末梢神経障害であった。末梢神経障害はGrade 2以上(42.5%)、Grade 3(10.8%)と高頻度にみられた。

国内ではさらにアブラキサン毎週投与方法に関する転移性乳がん一次治療症例を対象にアブラキサン毎週150mg/m²とドセタキセル75mg/m²を比較するランダム化第Ⅱ相比較試験(n=192)が行われ、アブラキサン毎週投与方法の有効性・安全性に関してはその結果が待たれている段階である。

アブラキサンの至適投与方法・投与量

前述のCALGB40502試験では、アブラキサンの毒性が強く出現したため治療継続性が保てず、従来のパクリタキセルに効果の点で劣る結果となった。そのためアブラキサンの至適投与方法・投与量に関しては議論の余地が残る。

アブラキサンはナノ粒子性製剤としての特性から血管内で速やかに崩壊し、アルブミン結合パクリタキセルとなり効率よく腫瘍組織へ移行する。このことから従来のパクリタキセルと同量のアブラキサンを用いたとしても、少なくとも同等以上の抗腫瘍効果が得られる可能性がある⁶⁾。

CA002-OLD試験

これまでに減量された3週ごとアブラキサンの投与方法を検討した試験は、CA002-OLD試験の1つしかない⁹⁾。この試験はアブラキサン175mg/m²(本用量は転移性乳がんに対する従来のパクリタキセル標準量と同量)3週ごとに投与する単アーム第Ⅱ相試験(n=43)であり、主要評価項目は奏効率であった。

結果、奏効率は39.5%と良好であり、減量を要した症例やGrade 3以上の末梢神経障害を認めた症例を認めなかった。従って、本試験結果より低用量アブラキサン(175mg/m²)は効果、忍容性に優れた用量であると考えられる。

ABROAD試験

これらのことを背景に現在、わが国で「転移性乳がん患者におけるアブラキサン(3週ごと投与方法)の至適用量(180

mg/m² vs. 220mg/m² vs. 260mg/m²)
 を検討するランダム化第Ⅱ相臨床試験：「**ABROAD 試験**」が計画中である(図4)。

また海外では、現在アブラキサン[®]の至適投与方法・投与量に関するIBCSG42-12/BIG2-12(SNAP 試験：NCT01746225)アブラキサン[®]毎週150mg/m²を3サイクル投与後に①Day 1,15にアブラキサン[®]毎週150mg/m²、②Day 1,8,15にアブラキサン[®]毎週100mg/m²、③Day 1,8,15,22にアブラキサン[®]毎週75mg/m²を継続投与するランダム化第Ⅱ相比較試験(n=240)が進行中である¹⁰⁾。

おわりに

アブラキサン[®]は多くのがん腫でkey drugであるパクリタキセルの欠点を

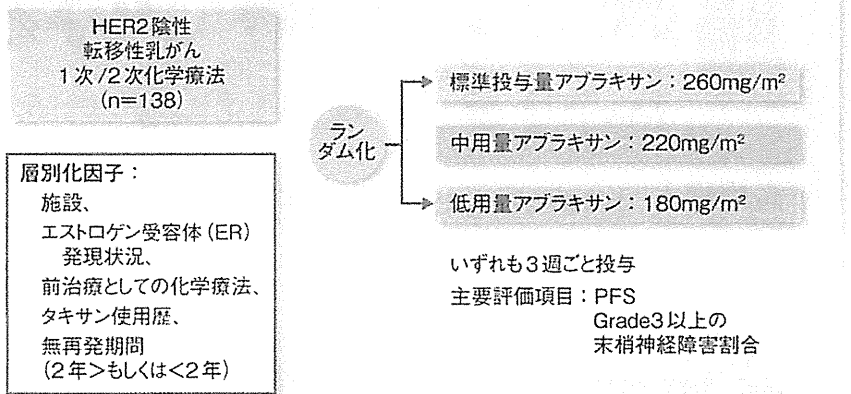


図4 ABROAD 試験：試験デザイン

補った薬剤であり、今後も重要な治療オプションとなりうる。投与方法・投与量を工夫することにより、最大限の効果を引き出すことが肝要である。ま

た今後バイオマーカーによる効率のよい治療選択も必要である。

文献

- Henderson IC, Bhatia V. Nab-paclitaxel for breast cancer: a new formulation with an improved safety profile and greater efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 919-43.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794-803.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3611-9.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 313-21.
- Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl): abstr=CRA1002 (2012 ASCO Annual Meeting).
- Yamada K, Yamamoto N, Yamada Y, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, albumin-bound paclitaxel, administered every 3 weeks in Japanese patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 404-11.
- アブラキサン[®]乳がん使用成績調査 <http://www.taiho.co.jp/medical/abraxane/invest.html>
- Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1317-24.
- Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Nanoparticle paclitaxel (ABI-007) in metastatic breast cancer (MBC): efficacy and evidence of dosedependent activity in two multicenter phase II studies. *ASCO Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 53a (Orleans, USA).
- IBCSG42-12/BIG2-12 (SNAP 試験) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01746225>

転移・再発乳癌のサブタイプ別薬物治療 一実践編一

1 HER2陽性転移性乳癌 に対する治療例

独立行政法人 国立病院機構
四国がんセンター 乳腺科・化学療法科 原文 堅



転移・再発乳癌は過去の治療歴、病態、患者因子など背景が多様であり、薬物治療の選択肢も多い。そこで今回、転移・再発乳癌のサブタイプ別薬物治療一実践編一として本号と次号にわたり、現時点での治療の実際について特集する。第1回目の本号では、HER2陽性転移性乳癌に対する治療例について最新の知見を交えて、四国がんセンター 乳腺科・化学療法科の原文 堅先生に解説していただいた。

症例 52歳閉経後女性

2008年1月

- ・ 右乳癌の診断で手術(乳房温存術+腋窩郭清)施行
病理診断:腫瘍径1.8cm、リンパ節転移1個、グレード2、ER+(80%)、PgR+(50%)、HER2(IHC 3+)
- ・ 術後補助療法:FEC100×4サイクル→ドセタキセル75+トラスツズマブ×4サイクル、
術後残存乳房放射線照射、トラスツズマブ1年間継続、アナストロゾール5年間内服

2013年1月

- ・ 骨転移、肺転移(約1cm大のものが数個)が出現(無症状)

はじめに

治療方法を考える前に、本症例の特徴について考えてみたい。①術後補助療法でトラスツズマブを含んだ治療後の再発である。②ER陽性、HER2陽性のLuminal HER2タイプ乳癌である。③Non-life threateningな転移性乳癌の一次治療である。これら3点を考慮して最適な治療方法を選択する必要がある。以下にそれぞれの特徴について考察する。

術前・後トラスツズマブ補助療法後の HER2陽性乳癌の再発後の予後

2005年以降発表された複数の大規模臨床試験の結果から、HER2陽性乳癌に対して術後化学療法にトラスツズマブを上乗せすることにより無再発生存期間、全生存期間の有意な延長が示された。その結果、予後不良と言われたHER2陽性乳癌の予後は大きく改善した¹⁾。

我が国では2008年2月、トラスツズマブにHER2陽性乳癌の術後補助療法の効能が追加され、標準治療として使用されるようになった。全国主要施設が参加した周術期トラスツズマブコホート研究JBCRG-C01の結果から、3年無再発生存率は92.6%と非常によい予後が得られていることが分かった²⁾。HER2陽性乳癌の中でもER発現によってサブタイプ別に見るとER+/HER2+とER-/HER2+では再発時期、予後が異なる。HERA試験におけるER発現別の経年的再発ハザードをみると、ER-/HER2+の再発時期は術後2年をピークとして低下するが、ER+/HER2+では再発リスクが経年的に持続する特徴を有することが示された³⁾。

周術期トラスツズマブ補助療法により予後は著しく改善したが、それでも再発する症例は存在し、それらの再発後の予後は術後トラスツズマブ治療を受けていない症例と比較して有意に生存期間が短く(ハザード比(HR)=1.5, 95%信頼区間(CI) 1.04-2.1, p=0.029 log-rank test)、予後不良であることが示されている⁴⁾。

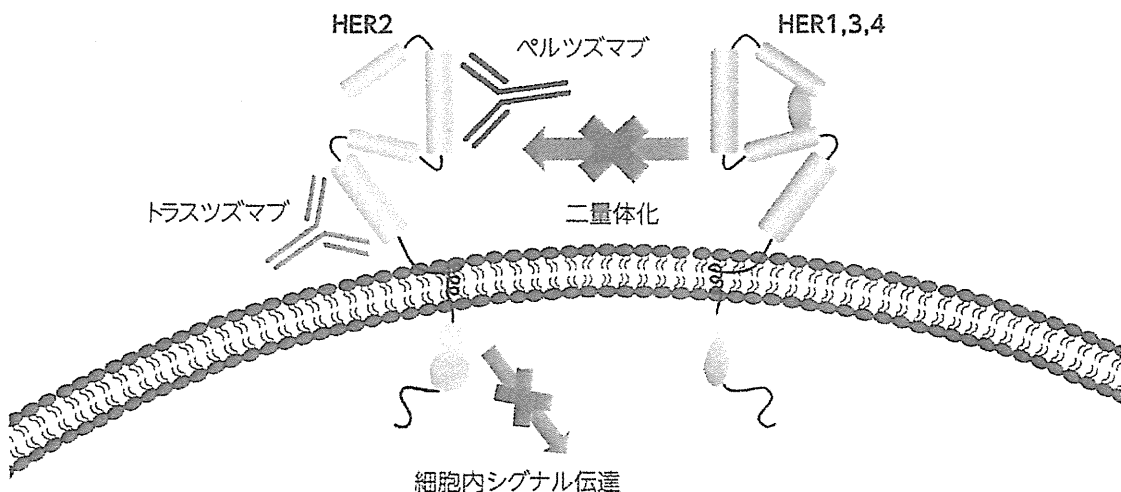
ER陽性/HER2陽性転移性乳癌の治療

ER+/HER2+乳癌ではそれぞれERシグナル、HER2シグナルが細胞内で働き、これらがクロストークし相互的に影響しあうことが知られている。従って、これらシグナルを単独で制御するより両方同時に制御することが重要と考えられる。ER+/HER2+転移性乳癌の一次治療として、TAnDEM試験⁵⁾はアナストロゾールにトラスツズマブを、EGF30008試験⁶⁾はレトロゾールにラパチニブを上乗せする意義を検証したランダム化比較第Ⅲ相試験である。この2試験においてER+/HER2+転移性乳癌に対するホルモン治療単独は、無増悪生存期間(PFS)中央値はそれぞれ、2.4ヵ月、3.0ヵ月にすぎず、効果が非常に弱いことを示している。しかし、ホルモン治療に抗HER2療法を追加するとPFSはそれぞれ4.8ヵ月、8.2ヵ月と有意に延長したが、全生存期間(OS)の延長には寄与しなかった。乳癌診療ガイドラインにもあるようにNon-life threateningで化学療法を避けたいという患者希望がある場合、ホルモン治療単独またはホルモン治療+抗HER2治療は考慮してもよいレジメンと位置づけられる。そしてもっとも重要なことであるが、これらのエビデンスは前治療でトラスツズマブが使用されていない症例を対象とした試験から得られた結果であるということに注意が必要である。今回の検討症例のようにトラスツズマブを含む術後補助療法を受けた後に再発した予後不良症例に対しても適応可能かどうかは不明である。

HER2陽性転移性乳癌一次治療：
新規治療薬ペルツズマブ

新規抗HER2薬としてペルツズマブやT-DM1が登場し、既に臨床試験においてそれらの有効性が示されている。ペルツズマブはトラスツズマブと同様、HER2に対するモノクローナル抗体薬であるが、トラスツズマブとは異なる作用機序を有する。ペルツズマブの主な作用機序は、HER2とその他のHERファミリー受容体とのダイマー形成阻害である。特にHER2とHER3のヘテロダイマーは下流細胞内シグナルの活性が強く、このシグナルを抑えることで効果を発揮すると考えられている(図1)。ペルツズマブの有効性を検証するためにHER2陽性転移性乳癌の一次治療としてトラスツズマブ+ドセタキセル療法とペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法を比較する二重盲検化第Ⅲ相試験(CLEOPATRA)が行われた⁷⁾。ペルツズマブの上乗せにより、主要評価項目のPFSは有意に延長した(12.4ヵ月 vs 18.5ヵ月: HR=0.62, CI 0.51-0.75, p<0.001 log-rank test)。同様に、OSも有意な延長を示した(HR=0.66, CI 0.52-0.84, p=0.0008 log-rank test)⁸⁾。奏効率はペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル群では80.2%に達した。サブセット解析よりER発現状況に依らずペルツズマブ群が良好であった。以上より、ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法はHER2陽性転移性乳癌の一次治療として標準治療となった。

図1 トラスツズマブ、ペルツズマブの作用機序



この試験に参加した患者背景をみると術後にトラスツズマブ治療を受けた症例が約10%含まれていたが、これらの症例に対してもベルツズマブの上乗せ効果はHR=0.62であり、全症例のHRと比較し遜色なかった点は注目に値する⁹⁾(表)。またこの試験ではドセタキセルを最低6コース投与した後は、主治医判断でドセタキセルを中止し、ベルツズマブとトラスツズマブの抗体薬2剤のみで治療継続してよいとの規定であった。HER2抗体薬のみで治療している期間はER陽性症例に対してホルモン治療の併用が認められていなかったため、もしホルモン治療が併用されていれば、さらにPFSが延長していた可能性がある。この可能性を検証するため、現在、PERTAIN試験が行われている(後述)。

ER陽性/HER2陽性転移性乳癌に対する現在進行中の臨床試験

ER+/HER2+閉経後転移性乳癌に対する現在進行中の試験に、ALTERNATIVE試験¹⁰⁾(NCT01160211)やPERTAIN試験¹¹⁾(NCT01491737)がある。これら2試験はホルモン治療と2種類の抗HER2薬の併用療法の意義を問う試験である。ALTERNATIVE試験(n=525)はホルモン治療、トラスツズマブ既治療の転移性乳癌症例の一次治療として、アロマターゼ阻害剤へのトラスツズマブ、ラパチニブまたはトラスツズマブ+ラパチニブの併用を比較する試験である(図2)。PERTAIN試験(n=250)はER+/HER2+閉経後転移性乳癌症例に対する一次治療としてアロマターゼ阻害剤にトラスツズマブまたはトラスツズマブ+ベルツ

ズマブの併用を比較する試験である(図3)。この試験ではタキサン+抗HER2治療による導入療法後に維持療法としてアロマターゼ阻害剤+抗HER2治療を行う意義も検討している点が新しく、興味深い。

本症例の治療法

上記より本症例の治療選択を考える。術後補助療法としてアンサラサイクリン、タキサン、トラスツズマブの治療を受けた後に再発しており、予後は不良であることが予想される。ER+/HER2+であり、Non-life threateningであることを考慮するとホルモン治療単独やホルモン治療と抗HER2薬との併用療法から開始することも考えられるが、HER2陽性乳癌では効果は限定的であり、トラスツズマブ既治療再発例に対するエビデンスはないことから、選択根拠として弱い。ただし患者嗜好などを考慮した場合はオプションとなり得る。一方、ベルツズマブはCLEOPATRA試験の結果からHER2陽性転移性乳癌の一次治療としてER発現状況に依らず全生存期間の延長を示した。またトラスツズマブ既治療例に対しても効果があることが示されたことから、ベルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセルは第一治療選択肢と考えられる。さらに現在、ER+/HER2+転移性乳癌に対する臨床試験としてALTERNATIVE試験やPERTAIN試験が進行中であり、これらの結果によってはホルモン治療に抗HER2薬2剤を加えた3剤併用療法、または化学療法後にホルモン治療と抗HER2薬を投与する維持療法が有効である可能性もあり、結果を待ちたい。

表 CLEOPATRA試験における術前・後補助療法有無別の無増悪生存期間⁹⁾

独立機関判定による無増悪生存期間	プラセボ +トラスツズマブ +ドセタキセル	ベルツズマブ +トラスツズマブ +ドセタキセル
中央値(ヵ月)	12.4	18.5
全体(n=808)	ハザード比(95%信頼区間)	
	0.62(0.51, 0.75)	
	P値	
	p<0.0001	
術前・術後補助治療あり、 トラスツズマブなし (n=288)	中央値(ヵ月)	12.6
	ハザード比(95%信頼区間)	0.60(0.43, 0.83)
術前・術後補助治療あり、 トラスツズマブあり (n=88)	中央値(ヵ月)	10.4
	ハザード比(95%信頼区間)	0.62(0.35, 1.07)

2群間の比較: log-rank test

ハザード比および95%信頼区間: Cox 比例ハザードモデル

図2 ALTERNATIVE試験

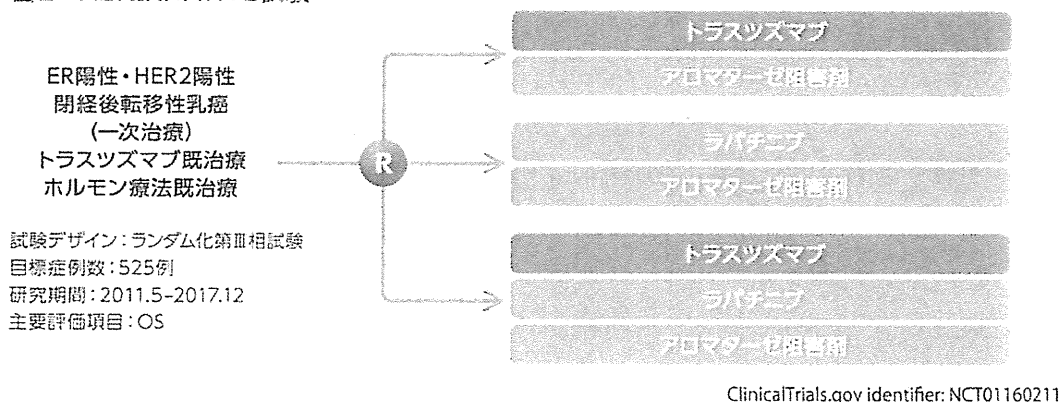
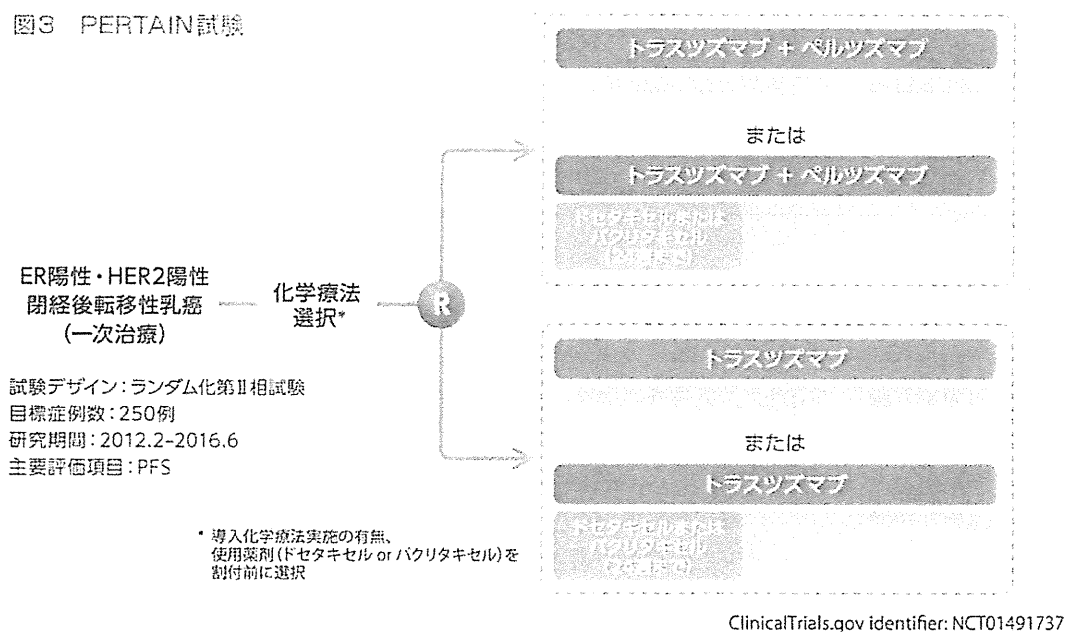


図3 PERTAIN試験



● 出典

1. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD006243.
2. Masuda N, Yamashiro H, Iwata H, et al. Cohort study evaluating trastuzumab in HER2 positive early breast cancer in Japan; JBCRG-C01. 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference Poster 216
3. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013 Sep 21;382(9897):1021-8.
4. Murthy RK, Varma A, Mishra P, et al. Impact of adjuvant trastuzumab on outcomes of HER2-positive breast cancer patients treated with HER2-targeted therapy in the metastatic setting. J Clin Oncol. 2013;30(15 suppl; abstr 527)
5. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5529-37.
6. Johnston S, Pippet J Jr, Pivov X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5538-46.
7. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):109-19
8. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71.
9. Ciruelos Gil EM, Brufsky A, Im YH, et al. Efficacy and safety of first-line(1L) pertuzumab(P), trastuzumab(T), and docetaxel(D) in HER2-positive MBC(CLEOPATRA) in patients previously exposed to trastuzumab. J Clin Oncol. 2013; 31(15 suppl; abstr 600)
10. ALTERNATIVE <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160211?id=01160211&rank=1>
11. PERTAIN <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01491737?id=01491737&rank=1>

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

A role and indication of opioids in pain management of
cancer patients during active treatment phase

埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科部長 井上 賢一 Kenichi Inoue

Key Words

がんサバイバー (cancer survivors)

化学療法誘発末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy)

オピオイド (opioids)

がん治療関連痛 (cancer treatment related pain)

オキシコドン (oxycodone)

Summary

治療期のがん患者は、がん自体が原因の痛みとがん治療が誘発する痛みを経験する可能性がある。特に、がん治療が長く継続されるがんサバイバーの増加に伴い治療関連痛の発現率は経年的に上昇し、対処すべき重要な課題となっている。中等度以上の治療関連痛については、オピオイドも治療薬の選択肢の1つであり、がん治療の継続と患者のQOL向上を視野に入れた適切なオピオイド治療の実践が必要である。

Cancer patients in active treatment phase may experience not only pain due to cancer itself, but also cancer treatment induced pain. Especially, accompanying with the population increase of cancer survivors undergoing long time treatment, the prevalence of treatment related pain has augmented annually and become the important subject in oncology setting. Opioids are considered one of the therapeutic options in moderate to severe cancer treatment related pain. It is crucial to practice opioid therapy appropriately for maintenance of cancer treatment and improvement of patients' quality of life.

がん治療医が行うオピオイドの導入

がん疼痛の発現率を調査した52件の公表論文をメタ解析した報告によると、がん患者の痛みの平均発現率は治癒的治療期で33%、抗がん治療期で59%、進行期・転移期・終末期で64%であった¹⁾。この数字が明らかにしているように、多くのがん患者は治療の早期から痛みを経験し、治療に携わる主治医は患者の痛みを見逃さないで適切な疼痛治療を開始する必要がある。実際、がん患者の疼痛治療はがん治療医によって開始されるこ

とが多い。

そして、適切な治療を行うためにはWHO方式がん疼痛治療法の実践が基本である。具体的には、まず痛みのアセスメントを的確に行う。多忙な外来、病棟業務のなかで医師が十分にアセスメントの時間を取るのは困難なので、当科では共通のアセスメントシートを用いて患者の痛みの訴えが主治医にフィードバックされるシステムを採用している。たとえば外来患者の場合、待ち時間、診察後や抗がん剤治療中に看護師が痛みを含めた症状アセスメントを行い、主治医はアセスメント結果を参考に痛みの強さと性質に応じて治療方針

を決定する。入院患者でも、アセスメント実施の主体は看護師である。

薬物療法はWHO 3段階除痛ラダーに準じて決定するが、早い段階からオピオイドの投与が必要になる患者も少なくない。オピオイド鎮痛薬を導入する際には、患者の麻薬に対する恐怖感を払拭し、同時に薬剤特性と使用方法に対する理解を促すための服薬指導が必須であり、この点については薬剤師の協力を頼るところが大きい。

当科はオキシコドン徐放錠を用いてオピオイドを導入することが多い。5 mg錠という低規格の剤形があるのでオピオイドナীবの患者に使いやすく、至適投与量も設定しやすい。また、がん患者、特に乳がん患者は治療の状況と病期の進行に連動して痛みの強さが経時的に変動するが、用量調節が容易で鎮痛効果に有効限界のないオキシコドン徐放錠は痛みの強さに応じて投与量を調節することで長期的に痛みをコントロールできるという利点も有している²⁾。

オピオイド治療を開始したあとは、治療状況の継続的なモニタリングが重要である。当科では患者に痛みの変化、レスキュードースの使用回数、副作用の有無を日記に記入してもらうことで、疼痛治療の状況を把握するようにしている。このように、がん診療科でオピオイド治療を始めるときは、共通の評価ツールを活用しながら各職種が連携することで、診療時間をかけることなく円滑な導入と治療継続が可能となる。

がん治療期の患者が経験する痛み

がん患者の痛みを臨床的に分類すると、がんによる痛み、がん治療による痛み、がん・がん治療と直接関連のない痛み、に大別される。痛みの原因の中心を占めるのは、がんの骨転移、組織浸潤、神経圧迫などによって発現する「がん自体に起因する痛み」であるが、がん治療が長く継続されるがんサバイバーの増加に伴い「がん治療が誘

発する痛み」の発現率も急速に増加し、この問題にどのように対処するかは国際的な課題となっている。

NCCN(全米総合がんネットワーク)はサバイバーシップのガイドラインを毎年改訂しているが³⁾、2014年版のガイドラインについてはがんサバイバーの痛みをフォーカスした解説論文も別途公表している⁴⁾。NCCNのガイドラインはがんサバイバーの痛みを神経障害性疼痛、術後慢性疼痛、筋肉痛・関節痛、骨痛、筋筋膜性疼痛、胃腸管・尿路・骨盤痛、リンパ浮腫、放射線照射後痛という8種類のカテゴリに分類している(図1)。このうち神経障害性疼痛、術後慢性疼痛、放射線照射後痛はがん治療と関係し、筋肉痛・関節痛もホルモン療法が原因で発現することが多い。

がんサバイバーにおける慢性疼痛の発現率については、生存期間5年までの短期乳がんサバイバーでは19~41%、5年以上生存している大腸がんサバイバーでは27%と報告されているが⁵⁾⁶⁾、がん治療関連痛の発現状況にフォーカスした大規模な疫学調査の報告は公表されていない。痛みの特殊性を考慮すると、調査時期、調査対象によって数値が大きく変動する可能性も否定できない。しかし、がん患者母集団においてがん治療関連痛の発現率が経年的に上昇しているのは確かであり、診断から2年以上経過した199例のがんサバイバーを対象とした調査によると痛みを経験した患者の割合は44.2%であり、複数回答で得られた痛みの原因は、がんによる痛みが14.6%であったのに対してがん治療による痛みは32.5%、手術による痛みは35.0%に達していた⁷⁾。

また、診断時から18~49%のがん患者で痛みが発現していたという過去の報告が示すように⁸⁾、手術や化学療法が予定されている患者がすでに痛みを有していることも少なくない。がん治療を円滑に行うためには患者から痛みを含めた不快な症状を事前に取り除いておく必要があるため、がん治療に先行する疼痛管理も非常に重要である。

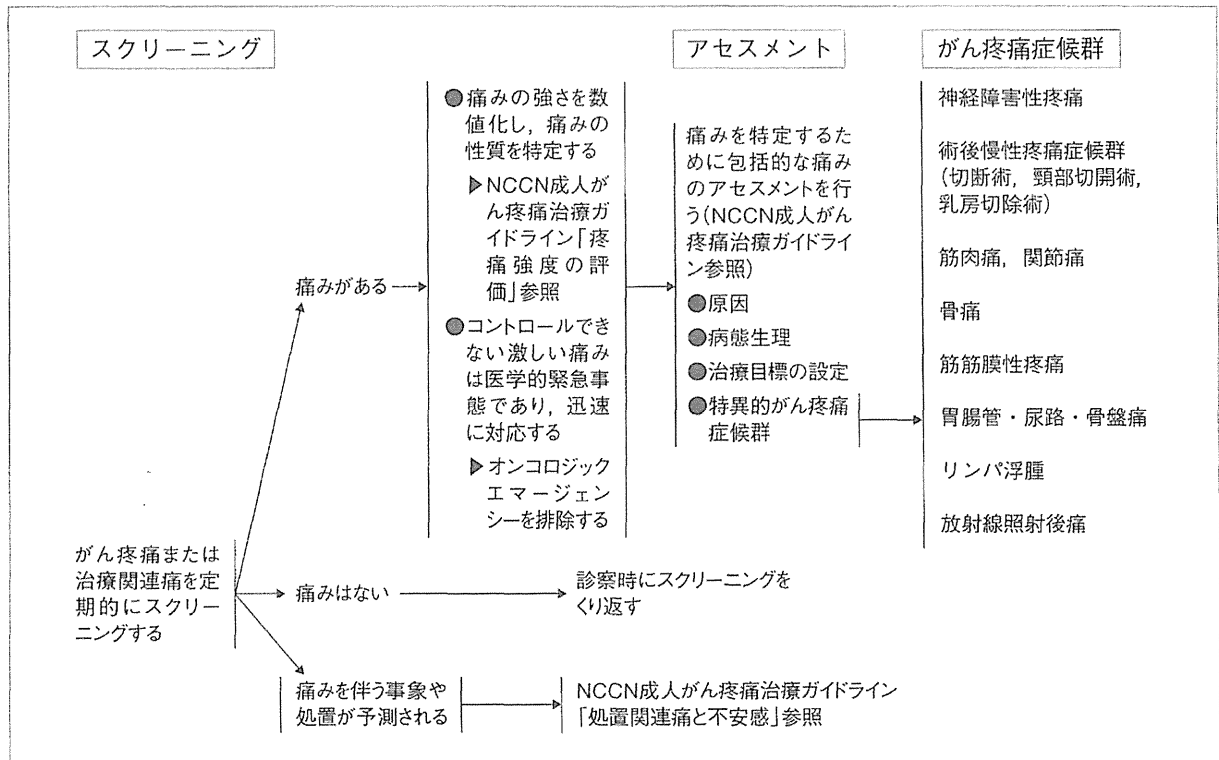


図1. NCCN臨床ガイドライン：サバイバーシップ(疼痛)

(文献3)より改変・引用

病態に応じて経口剤と注射剤を使い分けられるオキシコドン製剤は、時として投与経路の変更を必要とするがん治療期の疼痛管理にも適している。

化学療法施行中の乳がん患者に発現した強い痛みをオキシコドン注射剤でコントロールしたのち、オキシコドン徐放錠に切り替えて疼痛治療を継続した症例を提示する(図2)。

【症例1】

52歳、女性。T4bN3M1, StageIV(肺転移), 左浸潤性乳管がん, ER-, PR-, HercepTestスコア0。進行がんの治療としてパクリタキセル80mg/m² 3週投与+1週休薬+ベパシズマブ10mg/kg 2週間隔の投与を行った。組織浸潤に伴う内臓痛をオキシコドン徐放錠の定時投与でコントロールしていたが、8ヵ月後に痛みが急激に

増強し出血も認めため、オキシコドン注射剤の持続静脈内投与に切り替えた。切り替え後から、カペシタビン600~800mg/m² 3週投与+1週休薬と放射線治療(左乳房に60Gy)を施行した。疼痛強度は速やかに改善し、1週間後にはオキシコドン徐放錠への移行が可能であった。

がん治療関連痛とオピオイドの適応

がん治療が誘発する慢性疼痛には、手術後の慢性疼痛(乳房切除後疼痛症候群, 開胸術後疼痛症候群など), 化学療法誘発有痛性末梢神経障害(有痛性の化学療法誘発末梢神経障害(CIPN)), ホルモン療法誘発筋骨格系疼痛症候群(筋肉痛・関節痛), 放射線療法誘発慢性疼痛症候群(神経叢障害, 骨放射線壊死, 骨折, 骨盤痛など), 血

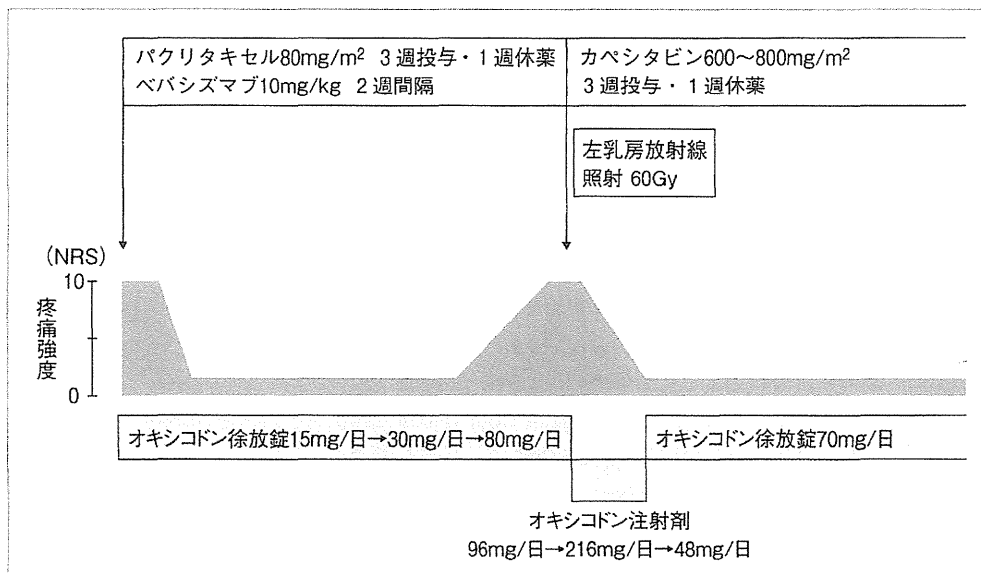


図2. 症例経過：症例1

液がん患者の移植片対宿主病関連痛(有痛性関節攣縮, 皮膚萎縮, 潰瘍形成など)などが含まれる⁹⁾(表1)。

乳がん患者と肺がん患者は術後慢性疼痛を併発するリスクが高く, 近年フランスで実施された大規模調査研究の報告によると術後3ヵ月での乳がん患者(n = 337), 肺がん患者(n = 312)の有痛率はそれぞれ乳がん患者42.9%, 肺がん患者51.9%, 6ヵ月後の有痛率も42.7%, 41.6%と高値を示していた。さらに, 両群とも神経障害性疼痛の占める割合が高く, 術後3ヵ月目に痛みを有していた乳がん患者の70%以上に神経障害性疼痛の要素が認められていた¹⁰⁾。手術後の痛みが遷延し疼痛強度が高いときはオピオイドの投与も考慮すべきであり, NCCNのガイドラインでもオピオイドはがんサバイバーの術後慢性疼痛と神経障害性疼痛に対する薬物療法の選択肢の1つとして推奨されている。

アロマターゼ阻害薬を用いた治療を受けている多くの乳がん患者は, ホルモン療法誘発筋骨格系疼痛症候群を経験する。痛みの発現機序は十分には解明されていないが, エストロゲンの減少

との関係が指摘されている。アロマターゼ阻害薬による補助療法が施行された200例の閉経後乳がん患者を対象とした研究報告によると, 94例(47%)に関節痛が発現し, 88例(44%)に関節硬直の症状が発現していた¹¹⁾。同研究では疼痛治療の状況も調査されており, 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)が28例, アセトアミノフェンが16例, オピオイドが4例に投与されていた。NCCNのガイドラインでは筋肉痛・関節痛に対する治療薬にオピオイドは含まれていないが, NSAIDs, アセトアミノフェンで十分な疼痛緩和が得られないときはオピオイドの使用も考慮すべきである。

パクリタキセルも筋肉痛・関節痛を誘発することがあり, カルボプラチンとの併用でパクリタキセルが3週ごとに4サイクル投与された乳がん患者78例のうち69例(88%)に筋肉痛・関節痛が認められたという報告が公表されている¹²⁾。本調査研究では, 各サイクルにおいて23~41%の患者が疼痛緩和目的でオピオイドを服用していた。筆者らも, アルブミン懸濁型パクリタキセルが誘発した筋肉痛・関節痛に対してオキシコドン徐放錠が奏効した症例を複数経験している¹³⁾。

表1. がん治療が誘発する慢性疼痛

●手術	肋間神経痛, リンパ浮腫, 神経腫痛, 乳房移植・再建術関連痛, 幻肢痛, 乳房切除後疼痛, 頸部郭清術後疼痛, 開胸術後疼痛
●放射線療法	胸部痛・胸部緊張, 膀胱炎, 腸炎・直腸炎, 皮膚または筋筋膜線維症, 瘻孔形成, 骨髄症, 骨放射線壊死, 骨盤機能不全骨折, 末梢神経絞扼, 神経叢障害, 照射部位の胃腸管・腹部癒着
●ホルモン療法	関節痛・筋肉痛, 筋痙攣・筋攣縮, 手根管症候群, ばね指
●化学療法	関節痛・筋肉痛, 骨粗しょう症, 骨壊死, CIPN, 筋痙攣
●ステロイド	骨粗しょう症, 骨壊死(虚血壊死; 特に大腿骨頭, 膝, 上腕頭)
●ビスフォスフォネート, 抗RANKL抗体	顎骨壊死
●造血幹細胞移植(移植片対宿主病)	腹部・消化管癒着による痛み, 関節痛・筋肉痛, 痛みを伴う拘縮と運動性の低下, 痛み・乾燥・灼熱感を伴う角膜潰瘍, 膀胱炎, 紅斑, 食道組織の潰瘍に続発する胸骨後面痛, 拘縮・痛みを伴う線維症・強皮症と運動性の低下, 感染, 炎症・浮腫, 粘膜の炎症, 低粘稠化, 狭窄, 潰瘍化(口腔, 胃腸管, 膣), 筋痙攣, 末梢神経障害, 関節骨壊死

パクリタキセルが誘発する筋肉痛・関節痛は続発する末梢神経障害の予測因子である可能性も示唆されているが、神経毒性を有する抗がん剤が引き起こす有痛性末梢神経障害は、多くのがん治療医を悩ませる代表的な治療関連痛の1つである。

化学療法誘発有痛性末梢神経障害 (CIPN)

標準的な化学療法のレジメンに組み込まれている薬剤は神経毒性をもっているものが多く、その毒性はCIPNとして発現する。CIPNを誘発する薬剤、発現率、抗腫瘍効果発現機序とCIPNの症状を表2にまとめている¹⁴⁾。CIPNの初発症状は感覚神経異常が中心であるが、症状が痛みとして自覚されることも多い。痛みは対称性で、ピリピリする、灼けるような、しびれるような、という言葉

葉で表現される有痛性の神経障害が四肢末端に現れる。通常CIPNは用量依存的に発現し、症例によっては“コースティング”と呼ばれる化学療法終了後も数週～数ヵ月症状が増悪を続ける現象が認められる。CIPNのリスク因子としては、神経障害の既往、高齢者、遺伝子多型などが指摘されている。

CIPNの予防と治療についてはさまざまな薬物療法の有用性が検討されているが、標準的な予防法、治療法は確立していないのが現状である。2014年にASCO(米国臨床腫瘍学会)が公開したガイドラインでも、質が高く首尾一貫したエビデンスが十分ではないためCIPNの予防に推奨できる薬剤は存在しないと結論され、発症したCIPNの治療に関してはデュロキセチンのみが中等度の推奨を受けるに止まっている¹⁵⁾。

ASCOのガイドラインは無作為化比較試験

(RCT)の成績を典拠としているため、RCTでの検証が行われていないオピオイドは評価対象から外されている。しかし、ガイドラインを補完

するかたちで公表された最新のレビューでは、「CIPNに対する有効性のデータは限定的である」という条件のもとで、オピオイドも治療薬

表2. 末梢神経障害を誘発する薬剤

薬剤	発現率	抗腫瘍効果発現機序	末梢神経障害
白金製剤			
カルボプラチン	5～20%	DNAの交差結合による細胞死誘導。	通常は高用量でのみ発現。
シスプラチン	30～100%		用量依存性。治療終了から数ヵ月後に発症するケースあり。歩行障害と固有感覚損傷を伴う感覚失調、脆弱と痙攣を伴う運動性変化。非可逆性の場合が多い。
オキサリプラチン	急性：85～95%		冷刺激による手足の急性感覚異常と知覚不全。咽喉頭部の知覚不全発症の可能性あり。数日～数週間で消失。
	慢性：15～20%		シスプラチンと類似。3ヵ月以内の回復率は通常66%。
プロテアソーム阻害薬			
ボルテゾミブ	31～55%	26Sプロテアソームの可逆的阻害と転写因子NF-κBの賦活化。	治療の継続が困難となる場合も。用量依存性。治療終了後数ヵ月症状が遷延する可能性あり。歩行障害を伴う感覚失調。固有感覚の損傷。脆弱と痙攣を伴う運動性変化。自律神経系の変化が起こる可能性あり。3～6ヵ月で消失するが、症状が慢性化するケースもある。
タキサン系薬剤			
ドセタキセル	11～64%	チューブリンに結合して微小管集合を促進する一方で、微小管の分解を阻害し、細胞分裂を抑制する。細胞消滅阻害腫瘍蛋白をリン酸化して、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。	対称性の痛みを伴う感覚異常が手足に発現し、下肢に及ぶ場合もある。固有感覚減退、脆弱、運動失調、歩行障害。通常1～3ヵ月で消失するが、症状が慢性化するケースもある。ドセタキセルとアルブミン懸濁型パクリタキセルはパクリタキセルよりも可逆性であることが多い。
パクリタキセル	57～83%		
アルブミン懸濁型パクリタキセル	73%		
ビンカアルカロイド			
ビンブラスチン	30～47%	タキサン系薬剤と類似。チューブリンへの結合。微小管の作用変化。細胞分裂中期の有糸分裂サイクルの抑制。	対称性の痛みを伴う感覚異常が手足に発現。刺痛、脆弱、歩行障害。頭蓋神経障害発現の可能性あり。尖足を伴う脆弱。自律神経系の変化が起こる可能性あり(20～30%)。3ヵ月以内に消失するが、ビンクリスチンの場合は症状が慢性化するケースもある。
ビンクリスチン	11～60%		
ビンデシン			
ビンレルビン			

のオプションとして推奨している¹⁶⁾。このレビューでは、多発性骨髄腫患者のボルテゾミブ誘発有痛性末梢神経障害に対してオキシコドン徐放錠が優れた治療効果を示したという前向き観察試験の成績が評価されているが¹⁷⁾、大腸がん患者のオキサリプラチン誘発有痛性末梢神経障害の治療にオキシコドン徐放錠を使用することで対照群よりも化学療法のサイクル数が有意に増加し、オキサリプラチン累積投与量も有意に増加したという後向き観察研究の成績も公表されている¹⁸⁾。

オピオイドは神経障害性がん疼痛に対する第一選択の治療薬の1つであり¹⁹⁾、有痛性CIPNは発現機序は異なるもののがん自体が原因の神経障害性疼痛と痛みの性質を共有している。したがって、予定された化学療法を完遂するためにも、疼痛強度が中等度以上の有痛性CIPNの治療にはオピオイドの投与を検討すべきである。特にオキシコドンは、非がん患者の神経障害性疼痛に対する有効性のエビデンスが集積されていることに加えて²⁰⁾前述した2件の臨床研究の成績から、有痛性CIPNに対する有用性も示唆されている。

当科でも、パクリタキセルが誘発した有痛性CIPNの治療にオキシコドンを使用するケースが少なくない²¹⁾。パクリタキセルを含む術前補助

化学療法施行中に強い痛みを伴う末梢神経障害が発現し、オキシコドン徐放錠の定時投与が疼痛緩和に奏効した症例を提示する(図3)。

【症例2】

55歳、女性。T2N1M0、Stage III B、浸潤性乳管がん、ER+、PR+、Herceptestスコア1、Ki67:71.6%。術後治療としてFEC療法(5FU 500mg/m²+エピルビシン100mg/m²+シクロホスファミド500mg/m²)を3週間に1回4サイクル投与後、アルブミン懸濁型パクリタキセル260mg/m²を3週間に1回4サイクル投与した。手指の痛みを伴う有痛性の末梢神経障害が出現してアセトアミノフェンを投与したが効果は得られず、3サイクル目にはオキシコドン速放散で効果を確認したのちにオキシコドン徐放錠10mg/日の定時投与を行い、良好な疼痛緩和が認められた。4サイクル目は痛みが軽度の段階からオキシコドン徐放錠を投与して、痛みの増悪を防ぎながら予定の化学療法を完遂した。

治療関連痛に対してオピオイドを使用するときの留意点

がん自体が原因の痛みと、がん治療が誘発する

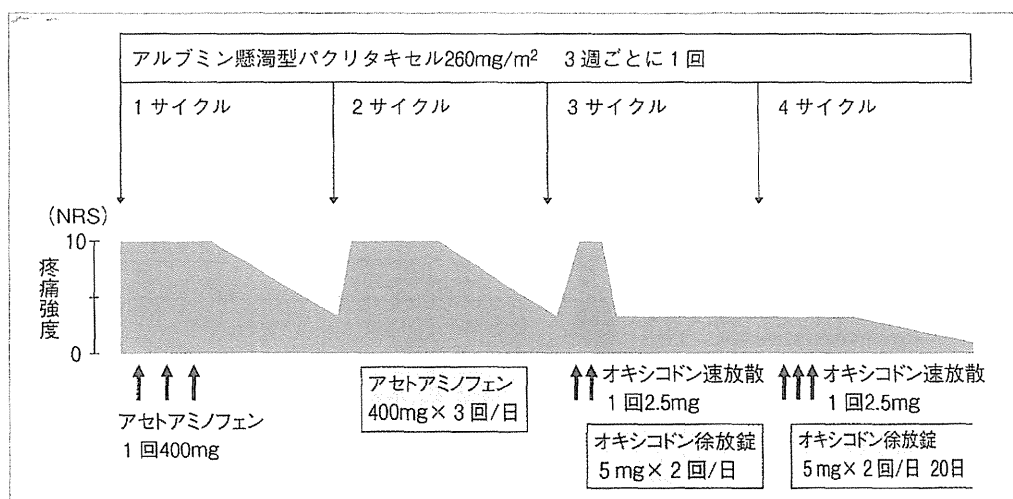


図3. 症例経過：症例2

痛みに対するオピオイドの使い方は基本的には同じである。副作用に注意しながら至適投与量を設定し、痛みと副作用のアセスメントを継続する。しかし、治療関連痛にオピオイドを使用するときは、以下の点にも十分に留意する必要がある⁴⁾⁹⁾。

1. 身体機能の改善を治療目標に設定する

治療期の患者はADLを保つことが求められているが、オピオイドの増量で痛みを過剰に抑え込むと逆にADLが低下することがある。通常の生活を維持しながら抗がん治療を継続できる状態まで患者の身体機能を改善することを痛み治療の目標とする。

2. オピオイドの急激な増量を避ける

がん自体が原因の痛みと異なり、治療関連痛は痛みの変動が少ない。オピオイドの急激な増量は不慮の過量投与につながる危険性がある。低用量から開始して、至適投与量が設定されたあとは可能な限り同用量での疼痛コントロールを続ける。

3. レスキュードースの使用を制限する

速放性オピオイドのレスキュードースは依存、濫用に陥る危険性があることが指摘されている。徐放性オピオイドの定時投与を基本とし、速放性オピオイドのレスキュードースは最小限に抑えるように工夫する。

4. 依存、濫用のリスクマネジメントを行う

治療関連痛が遷延してオピオイドの投与期間が長期に及ぶ場合は、患者が依存、濫用に陥らないように注意深く治療経過をモニタリングする。依存、濫用が疑われるときは、速やかに専門医に紹介する。

5. 退薬症候の発現を防ぐ

がんによる痛みのない患者の場合、治療関連痛の軽減、消失に応じてオピオイドの投与を中止す

るが、急に投与を中断すると退薬症候を引き起こすことがある。患者の状態を観察しながら、段階的に減量する。

結 語

がん治療期の患者は、がん自体が原因の痛みとがん治療に伴う痛みという2種類の痛みを経験する可能性がある。どちらの痛みも、オピオイドの投与が必要と判断されたときは適切にオピオイドを使用して痛みをコントロールする必要があるが、予後の長い治療期の患者においては、過度にオピオイドを増量して痛みは感じないが身体機能に支障が出るような状態を現出させるのは望ましくない。通常の生活を送ることが出来るレベルで痛みをコントロールすることが重要である。

文 献

- 1) van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al : Prevalence of pain in patients with cancer ; a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* **18** : 1437-1449, 2007
- 2) Citron ML , Kaplan R, Parris WCV, et al : Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cancer Invest* **16** : 562-571, 1998
- 3) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Survivorship. 2014
- 4) Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, et al : Survivorship : Pain Version 1. 2014. *J Natl Compr Canc Netw* **12** : 488-500, 2014
- 5) Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, et al : It's not over when it's over ; long-term symptoms in cancer survivors - a systematic review. *Int J Psychiatry Med* **40** : 163-181, 2010
- 6) van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al : High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in the Netherlands. *Pain* **132** : 312-320, 2007

- 7) Green CR, Hart-Johnson T, Loeffler DR : Cancer-related chronic pain. *Cancer* **117** : 1994-2003, 2011
- 8) Daut RL, Cleeland CS : The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* **50** : 1913-1918, 1982
- 9) Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al : Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* **32** : 1739-1747, 2014
- 10) Duale C, Ouchchane L, Schoeffler P, et al : Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain ; a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *J Pain* **15** : e1-24, 2014
- 11) Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al : Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* **25** : 3877-3883, 2007
- 12) Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, et al : Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy. *Cancer* **118** : 5171-5178, 2012
- 13) 井上賢一, 大久保文恵, 永井成勲, 他 : Nab-Paclitaxelが誘発する乳癌患者の筋骨格系疼痛に対するOxycodone徐放錠の有用性. *癌と化療* **40** : 1021-1025, 2013
- 14) Paice JA : Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain*, **152** : s84-89, 2011
- 15) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al : Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers ; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* **32** : 1941-1967, 2014
- 16) Pachman DR, Watson JC, Lustberg MB, et al : Management options for established chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* **22** : 2281-2295, 2014
- 17) Cartoni C, Brunetti GA, Federico V, et al : Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer* **20** : 2621-2626, 2012
- 18) Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, et al : Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* **22** : 1579-1584, 2014
- 19) Dworkin RH, O' Connor AB, Backonja M, et al : Pharmacologic management of neuropathic pain ; evidence-based recommendations. *Pain* **132** : 237-251, 2007
- 20) Olkkola KT, Kontinen VK, Saari TI, et al : Dose the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trend Pharmacol Sic* **34** : 206-214, 2013
- 21) 井上賢一, 永井成勲, 金子しほり, 他 : 乳癌術前・術後治療経過中に併発した疼痛に対するOxycodoneの有効性. *癌と化療* **38** : 1137-1142, 2011

364P Treatment Outcomes and Prognostic Factors for Patients with Brain Metastases from Breast Cancer: A Multicenter cohort analyses

Norikazu Masuda(1), Naoki Niikura(2), Naoki Hayashi(3), Seiki Takashima(4), Rikiya Nakamura(5), Ken-ichi Watanabe(6), Chizuko Kanbayashi(7), Mayumi Ishida(8), Yasuo Hozumi(9), Michiko Tsuneizumi(10), Naoto Kondo(11), Youichi Naito(12), (13), Yayoi Honda(14), Akira Matsui(15), Tomomi Fujisawa(16), Risa Oshitanai(2), Hiroyuki Yasojima(1), Yutaka Tokuda(2), Shigehira Saji(17), Hiroji Iwata(11), the breast division of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG)

Background

- Brain metastases (BM) are associated with poorer prognosis, impaired QOL and have an increasing problem because of progressive neurological impairments.
- Recently, a trend of increased incidence of BM has been noted among the advanced breast cancer patients(pts).
- Limited information is available for each breast cancer subtype with regard to clinical course of pts with BM because of no large-scale study.
- To define prognostic factors for BM, we had compared their clinical courses and prognoses according to the subtypes, and analyzed the causes of death.

Definition of death due to BM

According to information from patient charts, we classified the causes of death as follows:
 (i) "Certainly/Definitely related" if the cause of death was related to the BM, for example, altered consciousness or coma
 (ii) "Probably related" for pts who discontinued systemic treatment because of BM
 (iii) "Possibly related" for pts who changed systemic treatment because of BM to a less toxic treatment
 (iv) "Not related" if the cause of death was systemic disease without any symptoms of BM

Results

- The median overall survival (OS) was 8.7 months (m) (95% CI, 7.8–9.6). Univariate and multivariate analyses revealed that pts with BM within 6 m of metastatic breast cancer diagnoses, asymptomatic brain disease, or HER2-positive/ER-positive tumors had increased OS.
- Median OS after BM was 9.3 m (95% CI, 7.2–11.3) for the luminal type, 16.5 m (11.9–21.1) for the luminal-HER2 type, 11.5 m (9.1–13.8) for the HER2 type, and 4.9 m (3.9–5.9) for the triple-negative type.
- The duration from MBC diagnosis until BM was longer in pts with luminal-type tumors than in pts with luminal-HER2 (HR=1.24, P= 0.03), HER2 (HR=1.83, P<0.0001), and triple-negative (HR=2.00, P<0.0001). Luminal-HER2 pts had significantly longer OS than pts with the luminal (HR=1.50, P<0.0001) and triple-negative (HR=1.97, P<0.0001).
- As the first-line treatment for BM, 186 (14.8%) pts underwent surgery, 291 (23.2%) received stereotactic radiotherapy and 611 (48.6%) underwent whole-brain radiotherapy. Pts treated with surgery and stereotactic radiotherapy showed longer OS (16.3 m) than those treated by whole-brain radiotherapy (7.2 m) (HR=0.52; P<0.0001).
- More than 50% of pts (695/1256) died directly due to BM.

Methods

- We retrospectively collected data for 1466 pts diagnosed with BM between 2001 and 2012 from 24 institutions of the breast division of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG).
- We retrospectively identified pts diagnosed with BM as the first recurrence as well as those who developed BM during systemic treatment for metastatic disease.
- BM was defined on the basis of appropriate imaging and/or histological findings.
- After exclusion 210 pts' data due to the lack of enough data, overall 1256 pts with BM were evaluated.

Objectives

- To define prognostic factor and to estimate the prognostic impact of breast cancer subtypes based on ER and HER2 status
- To analyze cause of death in pts with BM to use large multicenter retrospective dataset.

Conclusions

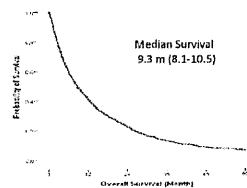
- The prognosis and clinical course of pts before and after developing BM vary according to the subtype. Good prognostic factors for OS included the early detection of BM, asymptomatic brain disease, and HER2/ER-positive status.
- Focusing on the subtypes can optimize the prevention, early detection, and improved treatment of BM.

Patients characteristics

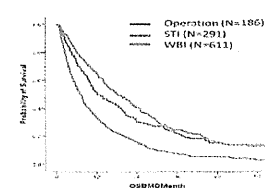
	Total (n=1256)	Luminal (n=543)	Luminal-HER2 (n=182)	HER2 (n=279)	Triple-negative (n=337)
ER					
Positive	854	44.1%	243	100.0%	467
Negative	645	51.4%			278
Unknown	57	4.6%			33
HER2					
Positive	422	24.8%		167	100.0%
Negative	620	54.2%	345	100.0%	337
Unknown	114	10.4%			103
Symptoms					
Asymptomatic	332	24.2%	250	24.0%	132
Symptomatic	282	20.8%	72	21.0%	36
Unknown	62	4.6%	12	4.0%	3
Number of Brain Metastases					
1 or less	424	29.2%	123	38.8%	72
more than 1	663	52.8%	186	54.2%	84
Unknown	109	8.0%	24	7.0%	4
Operation	291	14.8%	23	12.1%	15
Yes	291	23.2%	23	21.0%	15
No	611	48.6%	168	49.0%	74
Unknown	354	28.0%	92	26.0%	48
Time from MBC to BM					
No treatment	33	2.6%	12	3.5%	2
Unknown	133	10.6%	42	12.2%	14
Less than 6 m	404	32.0%	64	25.1%	43
more than 6 m	777	61.8%	228	69.4%	197
Unknown	73	5.6%	25	5.5%	15
Histological Grade					
G1	81	6.4%	23	6.3%	15
G2	124	14.7%	24	16.2%	40
G3	388	30.9%	21	21.0%	34
Unknown	603	47.9%	189	55.1%	78

ST: stereotactic radiotherapy WBR: whole brain radiotherapy m, months

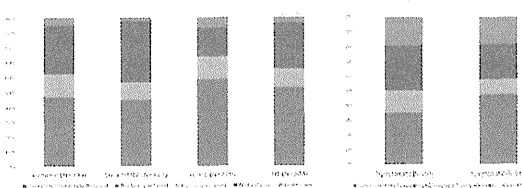
Overall Survival from BM



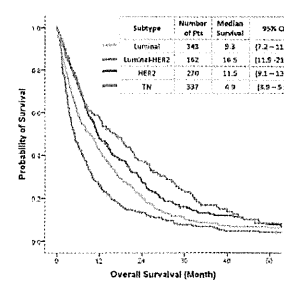
OS according to treatment for BM



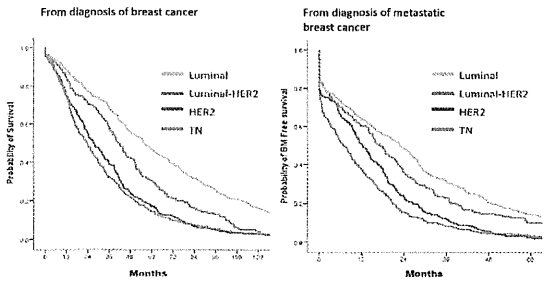
Cause of Death in Pts with BM



Overall Survival according to subtype



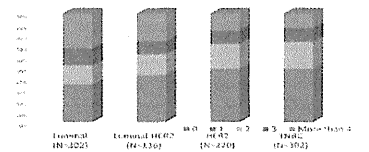
Time to BM according to subtype



Cox model for univariate and multivariate analyses

	Univariate analysis			Multivariate analysis			
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	
Time from relapse to BM (more than 6 m / less than 6 m)	1.10	1.01	0.020	1.19	1.08	0.007	
Symptoms of BM (asymptomatic / symptomatic)	0.81	0.69	0.006	0.80	0.70	<0.0001	
Number of BM (less than 3 / multiple)	0.50	0.40	<0.0001	0.50	0.41	0.006	
HER2 (positive / negative)	1.54	1.35	1.70	<0.0001	1.66	1.44	<0.0001
ER (positive / negative)	1.03	1.00	1.03	0.004	1.14	1.19	<0.0001
Histological grade (G1 and G2 / G3)	0.84	0.74	1.07	0.235			

Lines of treatment at the time of progression of the first BM



Facilities for research

- NHO Osaka National Hospital, Osaka
 - Tohoku University School of Medicine, Sendai
 - St. Luke's International Hospital, Tokyo
 - NHO Ishikawa Cancer Center, Niigata
 - Osaka Cancer Center, Osaka
 - Nishida Cancer Center, Kyoto
 - Higashi Cancer Center Hospital, Niigata
 - National Aichi Cancer Center, Fukuoka
 - NHO Medical University, Osaka
 - Shizuoka Cancer Center, Shizuoka
 - Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya
 - National Cancer Center Esperanto Cancer Research and Clinical Trial Center, Tokyo
 - Kitano Cancer Center Hospital, Osaka
 - Cancer and Biomedical Research Center, Niigata University, Niigata
 - NHO Tokyo Medical Center, Tokyo
 - Cumma Prefectural Cancer Center, Oita
 - Nioto University Graduate School of Medicine, Kyoto
- on behalf of the breast division of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG)

Acknowledgments

This study was supported by the National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-17) and Tokai University School of Medicine Research Aid, 2013.

Corresponding author: Norikazu Masuda, NHO Osaka National Hospital, E-mail: nmasuda@alpha.ocn.ne.jp

Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: A multicenter retrospective analysis

Naoki Hayashi¹, Naoki Niikura^{2,3}, Norikazu Masuda⁴, Seiki Takashima⁵, Rikiya Nakamura⁶, Ken-ichi Watanabe⁷, Chizuko Kanbayashi⁸, Mayumi Ishida⁹, Yasuo Hozumi¹⁰, Michiko Tsuneizumi¹¹, Naoto Kondo¹²,

Yoichi Naito^{13,14}, Yayoi Honda¹⁵, Akira Matsui¹⁶, Tomomi Fujisawa¹⁷, Risa Oshitani¹⁸, Hiroyuki Yasejima¹⁹, Hideko Yamauchi²⁰, Shigehira Saji²¹, Hiroji Iwata²²



¹Department of Breast Surgical Oncology, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; ²Departments of Breast and Endocrine Surgery, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan; ³Department of Breast Oncology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ⁴Department of Surgery, Breast Oncology, National Hospital Organization Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; ⁵Department of Breast Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Ehime, Japan; ⁶Department of Breast Surgery, Chiba Cancer Center Hospital, Chiba, Japan; ⁷Department of Breast Surgery, Hokkaido Cancer Center, Sapporo, Japan; ⁸Department of Breast Oncology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan; ⁹Department of Breast Oncology, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; ¹⁰Department of Breast Oncology, Jichi Medical University, Utsunomiya, Japan; ¹¹Department of Breast Surgery, Shimizu Cancer Hospital, Shizuoka, Japan; ¹²Department of Breast Oncology, Akita Cancer Center Hospital, Akita, Japan; ¹³Department of Breast Oncology, National Cancer Center Esashi Hospital, Esashi, Japan; ¹⁴Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ¹⁵Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ¹⁶Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ¹⁷Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ¹⁸Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ¹⁹Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ²⁰Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ²¹Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan; ²²Department of Breast Surgery, Tohoku Metropolitan Cancer and Breast Cancer Research Center, Sendai, Japan.

Background

Patients with HER2-positive breast cancer have a high risk of developing brain metastasis compared to other subtypes of breast cancer. In a retrospective analysis using the largest dataset to date of 1,256 patients with brain metastasis, we recently reported that the prognosis and clinical course of patients with brain metastasis from breast cancer before and after developing the metastases vary according to subtype [Niikura N, Hayashi N, et al Breast Cancer Res Treat 2014 Aug; 147(1):103-12]. A standard systemic treatment including the HER2-targeting agents for brain metastasis has not been established. In addition, the clinical course and prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients with brain metastases are not well known because of the relatively small population of these patients.

Aim

The aim of this study was to determine the clinicopathologic factors associated with the prognosis of patients with HER2-positive who developed brain metastasis.

Materials & Methods

- This study was planned under the auspices of the Japan Clinical Oncology Group, Breast Cancer Study Group, which includes 34 clinical institutions in Japan.
- A large dataset of 432 HER2-positive breast cancer patients who were diagnosed with brain metastases between April 1, 2001 and December 31, 2012 were collected from 24 institutions.
- This study was approved by the institutional review board of each participating institute.
- Overall survival (OS) for patients with brain metastases according to ER status, histological grade, presence of symptoms at the time of diagnosis of brain metastasis, number of brain metastases, and treatment with HER2-targeting agents were assessed.
- Brain metastasis-free survival (BMFS) was defined as the time interval from the diagnosis of primary breast cancer until the diagnosis of brain metastasis or the last follow-up date. Overall survival was defined as the length of time from the diagnosis of brain metastases to death or to the last follow-up date.
- BMFS and OS were estimated using the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards models were used to determine the association between prognosis and clinicopathologic factors.

Results

Table 1: Patients and clinicopathologic characteristics

		Total (n=432)	ER-HER2+ (n=182)	ER-HER2- (n=250)
ER	Positive	169 (39.1%)	162 (90.1%)	0 (0.0%)
	Negative	270 (62.9%)	0 (0.0%)	270 (100%)
Symptoms	Symptomatic	325 (75.2%)	121 (66.5%)	204 (81.6%)
	Asymptomatic	89 (20.6%)	36 (19.9%)	53 (21.0%)
	Unknown	18 (4.2%)	5 (2.8%)	13 (5.1%)
Number of brain metastases	3 or less	190 (44.0%)	72 (39.6%)	118 (46.9%)
	More than 3	217 (50.2%)	84 (46.3%)	133 (52.7%)
	Unknown	25 (5.8%)	6 (3.3%)	19 (7.5%)
Treatment for brain metastases	Operation	72 (16.7%)	19 (10.5%)	53 (21.0%)
	STI	118 (27.3%)	52 (28.5%)	66 (26.4%)
	WBRT	206 (47.7%)	74 (40.7%)	132 (52.3%)
	No treatment	5 (1.2%)	3 (1.6%)	2 (0.8%)
	Unknown	31 (7.1%)	14 (7.7%)	17 (6.7%)
Time from relapse to development of brain metastases	Less than 6 months	150 (34.7%)	45 (24.7%)	105 (41.3%)
	More than 6 months	275 (63.3%)	105 (57.8%)	170 (67.1%)
	Unknown	27 (6.2%)	12 (6.5%)	15 (5.9%)
Histological grade	G1	29 (6.7%)	15 (8.2%)	14 (5.5%)
	G2	81 (18.8%)	40 (22.0%)	41 (16.2%)
	G3	139 (32.2%)	34 (18.7%)	105 (41.3%)
	Unknown	185 (42.8%)	73 (40.1%)	112 (44.2%)

STI: Stereotactic radiotherapy, WBRT: Whole brain radiotherapy

Table 2: Univariate and multivariate analysis of factors associated with survival after developing brain metastasis

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95.0% CI	P	HR	95.0% CI	P
Symptom of brain metastases (symptomatic/asymptomatic)	1.047	0.80	1.35	0.727		
Number of brain metastases (3 or less/more than 3)	0.62	0.49	0.77	<0.0001	0.725	0.576
ER (positive/negative)	0.83	0.67	1.04	0.117		
Trastuzumab before developing brain metastases	1.074	0.84	1.374	0.571		
Trastuzumab after developing brain metastases	0.39	0.31	0.49	<0.0001	0.445	0.352
Lapatinib after developing brain metastases	0.46	0.35	0.61	<0.0001	0.510	0.383
Histological grade (G1 and G2/G3)	1.065	0.804	1.412	0.659		

Fig. 1 Overall survival after developing brain metastases in HER2-positive breast cancer

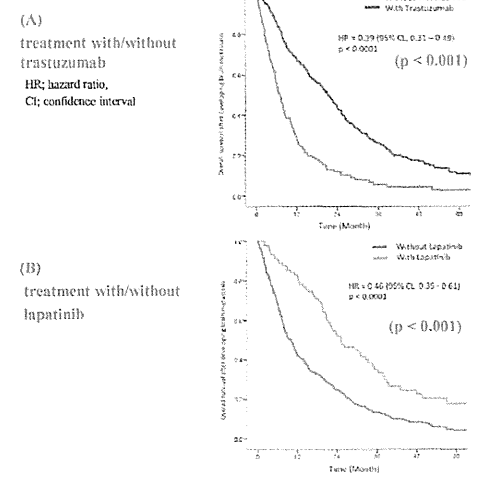


Fig. 2 Overall survival after developing brain metastases according to anti-HER2 agents in HER2-positive breast cancer patients



Discussion

It has been thought that trastuzumab is unable to penetrate the blood-brain barrier (BBB) and can better control extracranial metastases, which would lead to an increased risk of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer and a decreased risk of extracranial distant metastases. However, results from these clinical trials indicate a potential of these novel HER2-targeting agents for patients with brain metastases. Further studies are warranted to reveal the mechanism of BBB penetration and the effects of these agents on brain metastasis.

Conclusions

- HER2-positive patients with more than 3 brain metastases at the time of diagnosis had a poor prognosis.
- Regardless of the use of trastuzumab before developing brain metastasis, treatment with both trastuzumab and lapatinib after developing brain metastasis might improve patients survival.
- Further studies are needed to determine the best treatment strategy, including these HER2-targeting agents, for this patient population.

Acknowledgments

We would like to thank the following people for providing us with the data of patients with brain metastases: Yasuyuki Sato, Nagoya Medical Center; Yoshimasa Kosaka, Kitasato University School of Medicine; Tsutomu Iwasa, Kinki University School of Medicine; Hiroyasu Yamashiro, Kurume Medical Center/Chugoku Cancer Center; Tadahiko Shien; Okayama University Hospital; Kazuya Miyoshi, NHO Fukuyama Medical Center; Anan Keisei, Kitakyushu Municipal Medical Center, Department of Surgery; Hitoshi Arioka, Yokohama Rosai Hospital; and Maeda Shigeto, National Nagasaki Medical Center.

Funding

This study was supported by the National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-17) and the Health and Labour Sciences Research Expenses for Commission Fund for Applied Research for Innovative Treatment of Cancer (H26-applied-general-046).

