

## タキサン系薬剤は続発性リンパ浮腫発症の危険因子か？

- タキサン系薬剤は浮腫発症の危険因子である。
- タキサン系薬剤はリンパ浮腫発症の危険因子である。

**Convincing (確実)**

**Limited-suggestive (可能性あり)**

### 背景・目的

乳癌や婦人科癌において、タキサン系の薬剤は予後改善に重要な役割を果たしており、術後にタキサン系の薬剤を投与されることが多い。腋窩リンパ節郭清後や骨盤リンパ節郭清後に補助療法としてタキサン系薬剤を投与した場合、四肢の浮腫の出現をしばしば経験する。しかし、リンパ節郭清を施行されていない患者でもタキサン系薬剤により四肢の浮腫が発生することがあるため、タキサン系薬剤投与による浮腫は必ずしもリンパ浮腫とはいえない。一般にタキサン系薬剤による浮腫は、血管透過性の亢進による特徴的な有害事象であり、四肢だけでなく体幹にも出現し、胸水や腹水貯留を引き起こすこともある。通常、タキサン系薬剤による浮腫は投与後6カ月程度で消失するが、乳癌患者の場合は患肢にのみ、婦人科癌の場合は下肢にのみ浮腫が継続し、臨床的にリンパ浮腫と考えられるケースも経験する。血管透過性亢進による浮腫から引き続きリンパ浮腫となる可能性や、その鑑別がつかない場合もあり、十分な注意が必要である。静脈性の浮腫の場合はリンパ浮腫と異なった治療アプローチとなるので、両者に対する理解が必要である。

### 解説

癌治療に起因するリンパ浮腫発症の危険因子として、患者関連では体重やBMIの増加、治療関連ではリンパ節郭清や領域リンパ節への放射線照射があるが、化学療法も危険因子になり得ることが示されている<sup>1)</sup>。特にタキサン系薬剤によるリンパ浮腫についての報告が増加している。文献的には単に浮腫として取り扱っている研究報告と、リンパ浮腫として論じている報告がある。また、タキサン系薬剤として挙げられている薬剤の多くはドセタキセルである。

Rochéらは、手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者1,996人に対する術後治療として、FEC 6コースを施行する群とFEC 3コース+ドセタキセル3コースを施行する群を比較した。本研究の有害事象のデータでは、WHO基準で分類された中等度から高度の浮腫は、FEC群995人中0.3%、FEC+ドセタキセル群1,001人中4.8% ( $p<0.001$ )で、FEC+ドセタキセル群で有意に高かった<sup>2)</sup>。Jonesらは、I-III期で根治術が行われた乳癌患者1,016人に対する補助化学療法で、AC群(ドキシソルビシン+シクロホスファミド)とTC群(ドセタキセル+シクロホスファミド)を比較した<sup>3)</sup>。NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) ver. 1で分類された浮腫は、すべてのグレードを合わせると、AC群は510人中22人であったのに対してTC群は506人中35人と、有意にTC群で高率であった。HER2陽性乳癌に対するドセタキセル/トラスツズマブ(ドセタキセル群)とビノレルビン/トラス

ツズマブ(ビノレルビン群)を比較したHERNATA試験では、浮腫の出現はドセタキセル群139人で31.7%、ビノレルビン群138人で3.6% ( $p=0.003$ )と、ドセタキセル群での浮腫が有意に多かった<sup>4)</sup>。これらの研究では、リンパ浮腫ではなく単に浮腫として報告されている。

Leeらは、初期乳癌術後患者63人に対し、アンストラサイクリンベースの化学療法後にタキサンベースの化学療法を追加し、それぞれの治療前、治療後、タキサン投与終了3週間後、6カ月後に、浮腫の程度をBISおよび周囲径、症状チェックリストを用いて調べた<sup>5)</sup>。その結果、治療後では上肢と下肢の細胞外液量が有意に増加したが、タキサン投与終了6カ月後では、患肢以外の細胞外液量は治療前に戻ったと報告している。この論文はタキサンと浮腫に関して述べたものではあるが、対象患者の73%に腋窩リンパ節郭清、26%にセンチネルリンパ節生検、85%に照射が行われているため、患肢に関しては、他の四肢に比べ、浮腫が残存しやすく、リンパ浮腫に移行あるいは混合している可能性がある。Swaroopらは、術後のタキサン投与がリンパ浮腫発症のリスクを高めるのか、単に軽度のむくみなのかを明らかにするために、上肢の体積をペロメーターで測定した<sup>6)</sup>。リンパ浮腫をrelative volume change (RVC)の術前の10%以上の増加と定義し、5~10%は軽度浮腫として検討した。1,121人中324人(29%)でタキサンを含む化学療法を行った。2年累積リンパ浮腫発症率は5.27%で、多変量解析では、腋窩郭清( $p<0.0001$ )、高いBMI( $p=0.007$ )、高齢( $p=0.04$ )がリンパ浮腫発症と関与する因子であり、化学療法の有無やタキサン使用の有無は相関しなかった。ドセタキセルは軽度の浮腫には関与しており、化学療法なしあるいはタキサン以外の化学療法と比較して有意(HR 1.63,  $p=0.0098$ , HR 2.15,  $p=0.02$ )であった。筆者らは、タキサンの使用によって、浮腫が引き続きリンパ浮腫になることはない結論付けているが、リンパ浮腫と浮腫の定義の違いがRVCの違いによるものであり、軽度浮腫が本当にリンパ浮腫でないのかは判断が難しい。

タキサンとリンパ浮腫との相関について明記された報告も多数ある。Parkらは乳癌患者406人に対して、アンストラサイクリンとシスプラチンを投与した後、ドセタキセルを投与して手術を施行する術前化学療法のトライアルを実施した<sup>7)</sup>。本研究では体重測定とリンパ浮腫に関するセルフレポートを電話によるインタビューで行っている。回答した270人中97人(35.9%)がリンパ浮腫を発症していた。体重増加はドセタキセル投与後から始まり、ドセタキセルがリンパ浮腫の発症にかかわっていると報告している。Nguyenらは、Olmsted County Rochester Epidemiology Project Breast Cancer Cohortの0-III期の乳癌患者1,794人を解析し、診療録に、浮腫、リンパ浮腫、上肢の重さ、張り感などと記載されている患者をリンパ浮腫として調査した<sup>8)</sup>。累積リンパ浮腫発症率は2年で6.9%、5年で9.1%、10年で11.4%との報告であった。多変量解析にて、化学療法を受けなかった場合と比較して、アンストラサイクリンとタキサンを含んだ化学療法ではリンパ浮腫の発症は2.25倍( $p=0.001$ )、アンストラサイクリンのみでは1.68倍( $p=0.04$ )、タキサンのみでは2.65倍( $p=0.02$ )、その他のレジメンでは0.7倍( $p=0.5$ )と、タキサンの使用でリンパ浮腫が増えると報告している。

また、Cariatiらは、リンパ節転移陽性で腋窩郭清を受けた乳癌患者273人を後ろ向きに調査した<sup>9)</sup>。リンパ浮腫の診断は理学的所見あるいはペロメーターでの測定による。ペロメーターでは健肢と比較し10%以上の体積増加をリンパ浮腫と定義している。273人中74人(27.1%)がリンパ浮腫を発症した。タキサン投与を受けた155人では52人(33.5%)がリンパ

浮腫を発症し、タキサン投与を受けていない患者と比較して発症率は2.82倍高かった。しかし、タキサンを術前投与した場合は有意な増加はなかったとしている。その他多くの後ろ向き研究では、タキサン投与がリンパ浮腫と関連していることを報告している<sup>10) 11)</sup>。

タキサン系のドセタキセルとパクリタキセルの浮腫を比較した論文では、Ohsumiら、Beuselinckらの報告でドセタキセル使用による浮腫が多かった<sup>12) 13)</sup>。

婦人科癌とタキサンについての報告はなかった。婦人科癌でリンパ節郭清を施行した場合は両側性リンパ浮腫を発症する可能性があるため、タキサンによる浮腫かリンパ浮腫かは判別しにくい。乳癌の場合は主に一側性であるため、両上肢あるいは下肢まで周囲径が増加している場合は血管透過性亢進が考えられ、また化学療法後、他の部位の浮腫が消えているのに、患肢のみに浮腫が残るのであればリンパ浮腫と考えるべきであろう。

いずれにせよ、タキサン、特にドセタキセル投与後には浮腫が起りやすく、リンパ浮腫に移行したり、あるいは両者が混在していることが考えられ、一過性の浮腫と考えず、その経過をよく観察し、治療を行うことが必要である。

## 検索式・参考にした二次資料 -----

文献の検索は、下記1) 2) の手順で行った。

- 1) 2003年1月から2017年8月までに出版された英語の医学論文をPubMedによって検索した。検索語は、「lymphedema AND Taxane」とした。該当した39編のうち、以下の基準に当てはまる論文を抽出した。

### [適格基準]

- ①タキサン系薬剤使用とリンパ浮腫に関する原著論文、臨床試験、メタアナリシス、ランダム化比較試験
- ②Primary endpointがQOL、リンパ浮腫の発症、身体的苦痛、精神的苦痛、生活への影響、あるいは実態調査

### [除外基準]

- ①対象が小児に限定されているもの
  - ②Primary endpointが非臨床的指標のもの(サイトカイン、栄養学的指標、免疫学的指標など)
  - ③対象が終末期患者(例えば、生命予後が6カ月以下など)に限定されているもの
  - ④Full-length paper のある同一著者による短報
- 2) 二次資料として、Cochrane Library, UpToDate, Clinical Evidence, ガイドライン, レビュー, コンセンサス論文を参照した。

以上の手順で、本CQに関係する文献13編を得た。

## 文 献 -----

- 1) Kim M, Shin KH, Jung SY, et al. Identification of prognostic risk factors for transient and persistent lymphedema after multimodal treatment for breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2016 ; 48 (4) : 1330-7. [PMID : 26875199]
- 2) Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24

- (36) : 5664-71. [PMID : 17116941]
- 3) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 (34) : 5381-7. [PMID : 17135639]
  - 4) Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer : the HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 (3) : 264-71. [PMID : 21149659]
  - 5) Lee MJ, Beith J, Ward L, et al. Lymphedema following taxane-based chemotherapy in women with early breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2014 ; 12 (4) : 282-8. [PMID : 25411764]
  - 6) Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, et al. Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema : results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 ; 151 (2) : 393-403. [PMID : 25940996]
  - 7) Park S, Lee JE, Yu J, et al. Risk factors affecting breast cancer-related lymphedema : Serial body weight change during neoadjuvant anthracycline plus cyclophosphamide followed by taxane. *Clin Breast Cancer.* 2017 Jun 21. pii : S1526-8209 (16) 30518-3. [Epub ahead of print] [PMID : 28705541]
  - 8) Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, et al. Breast cancer-related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone : results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2017 ; 24 (10) : 2972-80. [PMID : 28766228]
  - 9) Cariati M, Bains SK, Grootendorst MR, et al. Adjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema. *Br J Surg.* 2015 ; 102 (9) : 1071-8. [PMID : 26040263]
  - 10) Jung SY, Shin KH, Kim M, et al. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 ; 148 (1) : 91-8. [PMID : 25253173]
  - 11) Zhu W, Li D, Li X, et al. Association between adjuvant docetaxel-based chemotherapy and breast cancer-related lymphedema. *Anticancer Drugs.* 2017 ; 28 (3) : 350-5. [PMID : 27997437]
  - 12) Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, et al. Subjective and objective assessment of edema during adjuvant chemotherapy for breast cancer using taxane-containing regimens in a randomized controlled trial : The National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02. *Oncology.* 2012 ; 82 (3) : 131-8. [PMID : 22433221]
  - 13) Beuselinck B, Wildiers H, Wynendaele W, et al. Weekly paclitaxel versus weekly docetaxel in elderly or frail patients with metastatic breast carcinoma : a randomized phase-II study of the Belgian Society of Medical Oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 ; 75 (1) : 70-7. [PMID : 19651523]