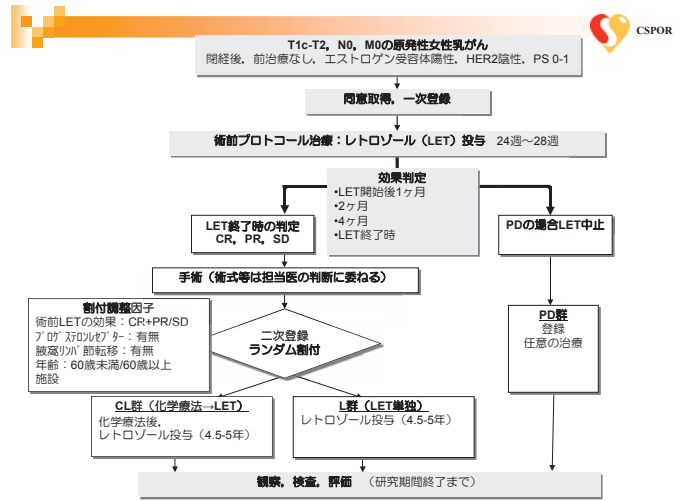


NEOS

New primary Endocrine-therapy Origination Study

レトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した
閉経後乳がん患者に対する術後化学内分泌療法と
内分泌単独療法のランダム化比較試験：
術前内分泌療法期間中の健康関連QoL解析結果

平 成人, 岩田広治, 長谷川善枝, 坂井威彦, 檜垣健二
木原清敬, 山口拓洋, 大住省三, 下妻晃二郎, 大橋靖男



背景：本試験の意義

- ホルモン受容体陽性の乳がんに対しては術前に強力な化学療法を行っても病理学的完全奏効 (Pathological Complete Response, pCR) は得られにくい。
- 比較的再発リスクの低いホルモン受容体陽性の閉経後乳がん患者にとっては、術後の化学療法は内分泌療法に比べ生存に寄与するベネフィットが少ない。
- 内分泌反応性・中間リスクの閉経後乳がんに対して術前内分泌療法を施行し、反応した患者に対しては術後に術前と同じ内分泌療法を行うことにより、必ずしも化学療法を行う必要はない可能性がある。このような患者を選別することは臨床に上きわめて意義のある治療戦略となりうる。→[Response guided therapyの妥当性検証](#)

背景：本試験の意義 (つづき)

- 術後に化学療法が必要な患者、不要な患者をプロスペクティブに同定しようといった試みは、海外においてはOncotype DX®, MammaPrint®といった遺伝子検索を用いる方法が検討されているが、これらの遺伝子検索法は費用が高額である。
- 術前内分泌療法への反応性により術後の薬物療法を決定することが可能となれば、日常診療における有用性は充分に高いと考えられる。

目的

1. ランダム割付した2群間の無病生存期間 (Disease-Free Survival, DFS) を比較することで、術前内分泌療法が奏効した患者に対し術後化学療法が必要か否かを評価。
2. 術前内分泌療法の長期的予後への意義を検討するため、試験全体を一つのスキームとして捉え、一次登録患者の術前内分泌療法の臨床的効果(CR/PR/SD/PD)別のDFS, 全生存期間 (Overall Survival, OS) を評価。

目的 (つづき)

3. 術前内分泌療法の臨床および病理学的効果と、化学療法の追加効果の関係について探索的に検討。
4. Health related quality of life (HRQOL)、費用対効果 (効用) の評価。
5. 乳がん一般臨床関与医師の臨床試験参加を通じた情報流通網の整備と拡充を図る。

Endpoints

Primary endpoint

無病生存期間 (Disease-Free Survival; DFS)

Secondary endpoints

全生存期間 (Overall Survival; OS),
術前LET療法の臨床的奏効率,
組織学的治療効果, 乳房温存手術率,
術前LET治療によるCR/PR/SD/PD患者別の
DFS/OS, 安全性, HRQOL, 費用対効果 (効用)

HRQOLの評価：目的

- 本試験は大きく一次登録後のレトロゾールによる術前内分泌療法期間と、二次登録と割り付け後の術後療法期間の二期に大別される。

- 臨床進行度T1c-T2, N0原発性乳がんにおいて、内分泌療法反応性の特定を目的とした、術前内分泌療法がHRQOLに及ぼす影響について明らかにする。
- 術前内分泌療法と手術結果により、化学療法群と非化学療法群に無作為に割り付けられた2群間でのHRQOLの差異を明らかにする。

HRQOL尺度（調査票）と術前評価時期

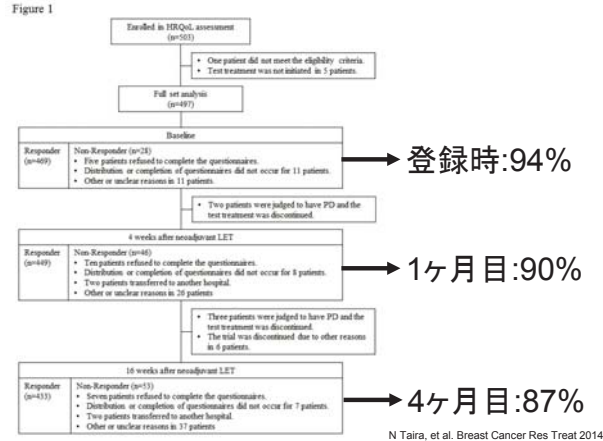
■ 評価尺度

- FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)- ES (Endocrine Symptom), B (Breast) : がん臨床試験で一般的に用いられるQOL尺度FACT-Gの追加尺度としてES（内分泌関連症状）、B（乳癌）
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) : 不安、抑うつ症状の評価尺度（14項目）
- EQ-5D (EuroQol 5 Dimension) : 選好に基づく尺度として、医療経済評価における効用値測定に用いる（5項目法のみ）

■ 評価時期

- 登録時、術前内分泌療法開始1、4ヶ月目の3時点

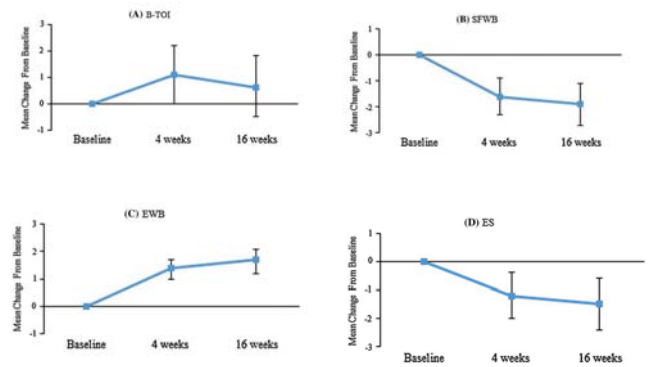
結果：Trail profile



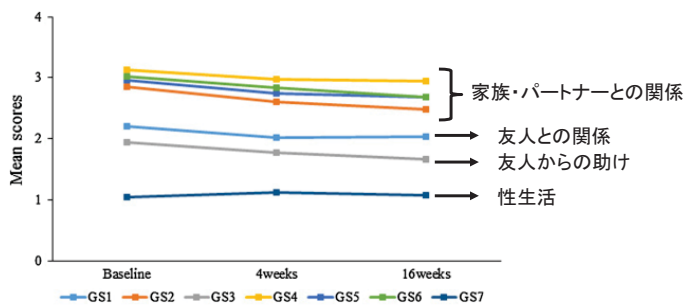
結果：背景因子

Variable	Value	Variable	Value
Age (years), mean (range)	63 (46-75)	Histologic type	
Body mass index, mean (range)	23.9 (14.3-37.7)	Ductal	454 (91%)
Tumor size (cm)		Lobular	18 (4%)
1-0 - ≤2-0	173 (35%)	Other	22 (4%)
2-0 - ≤5-0	321 (65%)	Missing	3 (<1%)
Missing	3 (<1%)	Planned type of surgery	
Nodal status		Breast conserving surgery	360 (72%)
Negative	494 (99%)	Mastectomy	134 (27%)
Positive	0	Missing	3 (<1%)
Missing	3 (<1%)	ECOG performance status	
		0	493(99%)
		1	1 (<1%)
		Missing	3 (<1%)

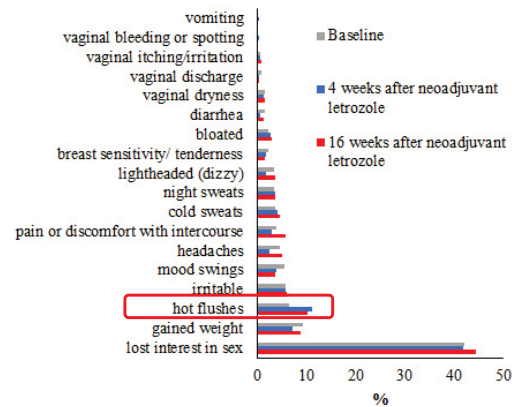
結果：QoLスコアの経時推移



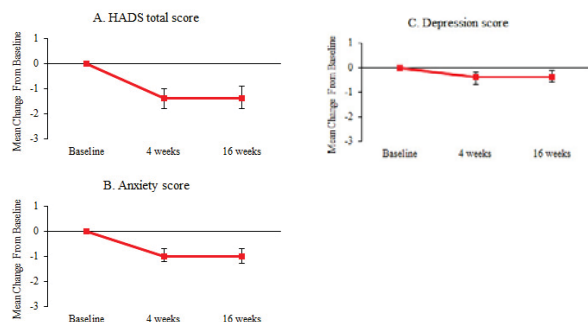
結果：Social and Family well-beingのitem analysis（項目解析）



結果：重篤な内分泌関連症状の分布と推移



結果：術前内分泌療法期間中の不安・抑うつ



結果：QoL (B-TOI)に影響を及ぼす要因の解析 一般化線形モデル解析

Variable	Estimated value	95%CI	p value
Age	-0.19	(-0.33, -0.05)	0.01
Body mass index	-0.10	(-0.32, 0.12)	0.38
Time point (4 weeks)	reference		
Time point (16 weeks)	-0.72	(-1.81, 0.36)	0.19
Nuclear grade 1	reference		
Nuclear grade 2	-0.19	(-2.15, 1.78)	0.85
Nuclear grade 3	-1.99	(-5.27, 1.29)	0.23
Baseline tumor size	-0.07	(-0.18, 0.03)	0.17
Baseline B-TOI score	0.39	(0.30, 0.48)	<.0001
Baseline HADS score	-0.64	(-0.81, -0.48)	<.0001

結果の要約と結語

- 内分泌療法反応性の特定を目的とした6か月の術前内分泌療法は全般的なQoLに有意な影響を及ぼさない。
- Social and Family well-beingは低下するが、主たる要因は家族との関係性。
- 内分泌関連症状は有意に悪化し、最も顕著な影響はhot flushに認められる。
- 乳がんの診断による、心理面への影響、不安・抑うつは術前内分泌療法期間中に改善し、悪化させることはない。低侵襲なinitial approachは、患者のコーピングを阻害しない。