

RESPECTのHOR

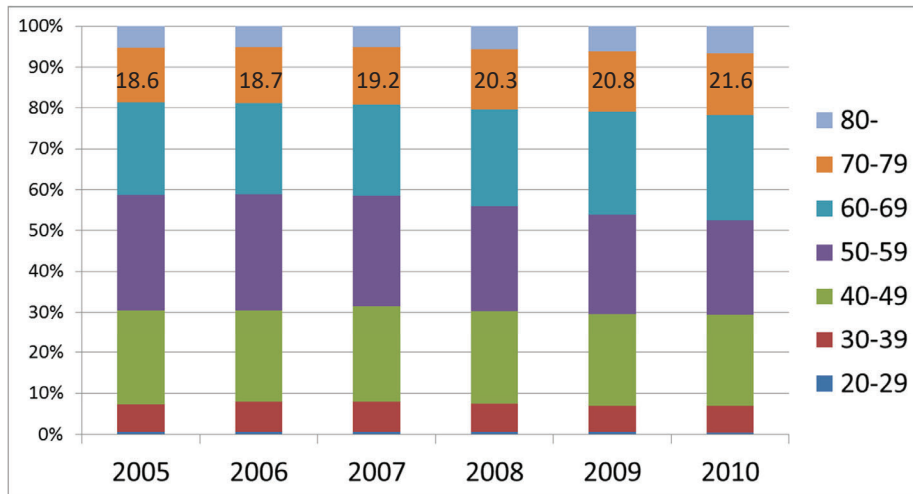
FACT-G/HADS/PGC/IADL/PNQについて

平 成人、澤木正孝、川原拓也、上村夕香理

RESPECT Study Group

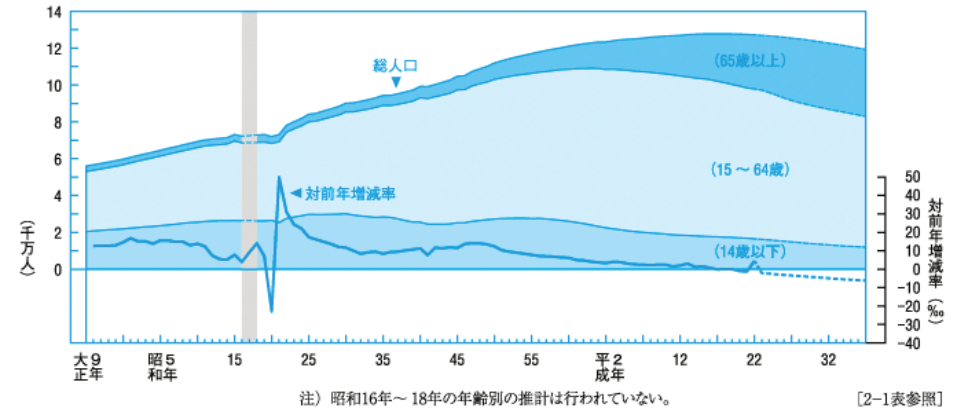
2022/10/15 第14回 CSP-HOR年会

高齢者乳がんの占める割合，乳がん登録集計より



日本乳癌学会 年次乳がん登録集計より図を作成
http://www.jbcs.gr.jp/member_o/member_o.html

人口の推移と将来人口



高齢化率(65歳以上の割合)
 ● 昭和45年, 7.1%
 ● 平成7年, 14.5% (高齢化社会)
 ● 平成19年, 21.5% (超高齢化社会)

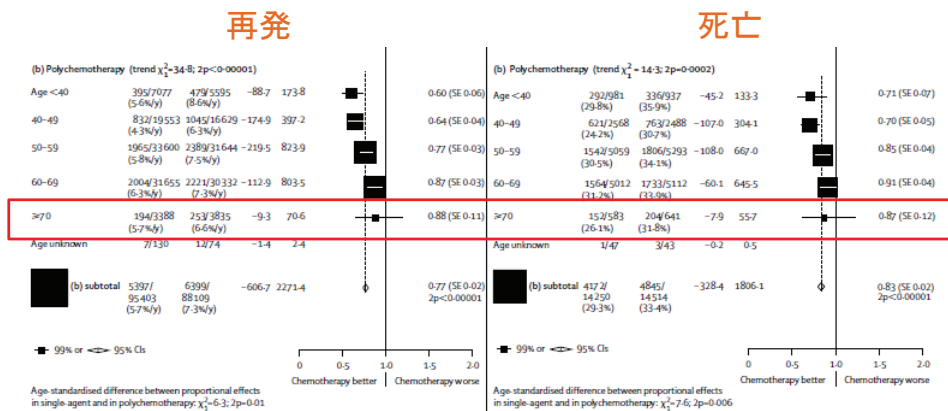
総務省ホームページより (<http://www.stat.go.jp/data/nihon/02.htm>)

高齢者乳がんの生物学的特性とアウトカム

- **Less aggressive**
 - 増殖能: 低
 - ホルモン受容体の発現: 高 Cancer 2003 ;97(6).
 - p53発現正常: 多
 - EGFR, HER2過剰発現: 低 J Natl Cancer Inst. 2000;92(7).
- **High mortality**
 - 乳がんによる疾病特異死亡率は75歳以上で最高
 - under-treatment
 - 高齢者では進行期での発見が多い

N Engl J Med 1986 ;315(9).

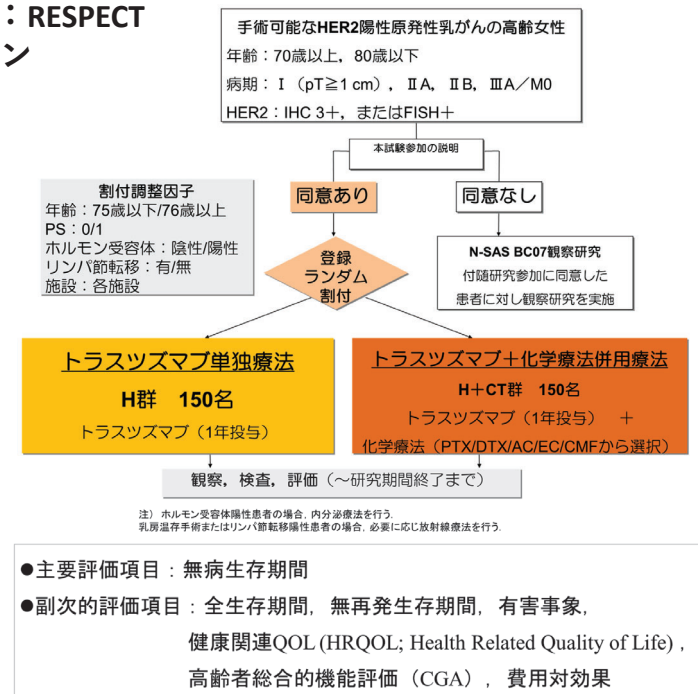
高齢者に対する術後化学療法の恩恵, EBCTCG



70歳以上に対する多剤薬物療法の恩恵は
 - 再発リスク減, 12±11%
 - 死亡リスク減, 13±12%
 (70歳以上の割合は, 全解析例の4%)

Lancet 2005; 365: 1687-1717

N-SAS BC07: RESPECT 試験デザイン



N-SAS BC07: QOL/PRO評価の準備

- 先行研究のレビュー (2009/4当時)
 - 先行研究 (高齢乳がん患者、化学療法有無のQOL評価: 無し)
 - IBCSG-trial VII (pN+, CMF vs. HT, 高齢者サブ解析 2000年)
 - CALGB 49907 (高齢乳がん、AC/CMF vs. Capecitabine, QoL2011年)
- 専門化に聞く
 - 高齢者総合的機能評価(CGA)の重要性 (東京大学 高橋都先生)
 - CGAのレビュー、レビュー論文 (Taira N et al. Breast Cancer 2010)
- 老いについて学ぶ
 - 図書館に通う、ポーヴォワール『老い』

N-SAS BC07: QOL/PRO評価の意義・目的

「H+CT群は、H群に比べQOLの影響が多であると容易に推察されるが、両群における身体面、精神心理面、社会面、機能面での短期的・長期的差異と推移を科学的に検証すること。。。」

「CGAの結果が患者の予後に影響する可能性もあり、治療方法選択の指標となる可能性がある。」

- (1) 臨床病期 I~IIIAの原発性乳がんにおいて、トラスツマブ単独療法群とトラスツマブ+化学療法併用療法群とのHRQOL, 高齢者総合的機能に及ぼす影響の相違を明らかにする。
- (2) 高齢乳癌患者のHRQOL, 高齢者総合的機能の把握を行い、今後の高齢乳癌患者の治療指針や支援体制の整備に役立つ情報を得る。

N-SAS BC07 : QOL/PRO評価計画

尺度	登録時 (同意取得～登録票FAX送信前)	プロトコル 治療開始2ヶ月後	プロトコル 治療開始1年後	プロトコル 治療開始3年後
FACT-G	○	○	○	○
HADS	○	○	○	○
EQ-5D	○	○	○	○
PNQ	○	○	○	○
老研式活動能力指標	○		○	○
MMSE*	○		○	○
PGCモラルスケール	○		○	○
社会活動性の調査	○		○	○

負担なく調査可能なのか？ の意見

FACT-G欠測のパターン

過去7日間を対象に、自分の回答として最も適した番号を各項目につき一つ選び、○で囲んでください。

No.	身体							社会									精神						活動							欠測	不適格	
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7			
1	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	0	0	3	0	1	0	0	0	1	0	3	3	3	0	3	2	2	0	0	
2																																0
3			1	2	1			1	2	2	0.2			0	3	0	0	1	1	4	4	2	1	1	1	0	1	0		5	1	
4	0	0	0	2	0	0	0	4	4	4	4	3	4	4	4	0	3	0	0	0	1	4	4	4	4	4	4	4		0	0	
5	0	0	0	0	0	1	0	3	4	0	0	0	0	3	0	0	2	0	0	0	1	3	3	2	4	3	3	2		0	0	
6			3								2									3									25	0		
7	1									4						3					4								25	0		
8	1	0	0	1	0	1	0	3	3	3	2	4	3	3	3	0	0	4	0	1	0	1	3	2	3	3	3	2		0	0	
9	0	0	1	0	0	1	0	1	4	4	0	4	4	4	4	0	3	0	0	2	3	2	2	3	3	4	3	3		0	0	
10	0	0	0	0	0	0	0	2.4	3	1.2	0	0.4	4	4	4	0	4	0	0	0	2	4	4	3	4	2	2	4		0	3	
11	2	0	1	2	0	0	0	2	3	3	4	4	4	4	4	0	0	0	0	0	1	3	3	3	4	4	4	4		1	0	
12	2	1	0	0	2	1	1	1	3	3	0	4	3	3	3	2	2	1	1	2	3	3	2	2	3	2	1	3		0	0	
13								3	4	2	1	3	1	4	4	2	2	0	1	0	1	4	4	4	4	3	4	4		7	0	
14	0	0	0	1	0	0	0	3	4	4	3	4	4	4	4	1	1	0	1	0	2	3	3	3	3	4	3	3		0	0	
15	0	0	0	0	0	0	0	4	4	2	2	4	4	4	4	0	4	0	0	0	1	4	4	4	4	4	4	4		0	0	
16	1	0	1	3	0	1	0	2	3	3	1	3	2	3	3	2	2	0	1	0	1	3	3	3	3	4	4	4		0	0	
17	3	0	2	1	0	3	1	3	4	4	4	4	3	4	4	1	1.3	0	1	0	0	2	3	3	3	4	3	3		1	1	

HER2陽性の高齢者原発性乳癌に対する術後補助療法における トラスツマブ単剤と化学療法併用のランダム化比較試験 N-SAS BC07 : QOL パイロット試験

- 2008年乳がん手術例、70歳以上25名を対象としたQOLパイロット試験
- 調査項目：調査時間、データ欠測、文字サイズ、負担感、調査の意義等

各尺度のデータ欠測

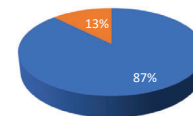
平均年齢75.2歳、調査時間平均34分 (12-60分)

調査票	欠測数平均 / 項目数	欠測率 (%)	最多欠測数
FACT-G	3.75/27	14%	23
HADS	0/14	0	-
EQ-5D	0/5	0	-
PNQ	0.25/2	12.5%	2
老研式活動能力指標	0/13	0	-
社会活動性	0/2	0	-
PGCモラルスケール	0/17	0	-

日本乳癌学会学術集会2009, 平, 澤木 他

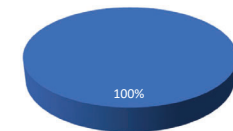
負担感

- 負担はない
- 負担はあるが答えられる
- 負担が大きすぎて答えられない



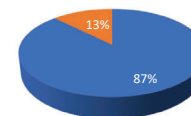
文字サイズ

- 特に問題ない
- 小さいが答えられる
- 小さすぎて答えられない



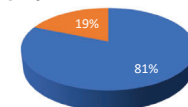
調査票の記入に、だれかの助けを必要としましたか？

- いいえ
- はい



このような調査が全国的に行われることをどう感じますか？

- 大切な調査であり、行うのがよい
- 特に感じない
- 行うべきでない



Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients

Masataka Sawaki, MD, PhD¹; Naoto Taira, MD, PhD²; Yukari Uemura, PhD³; Tsuyoshi Saito, MD, PhD⁴; Shinichi Baba, MD⁵; Kokoro Kobayashi, MD⁶; Hiroaki Kawashima, MD, PhD⁷; Michiko Tsumetsumi, MD, PhD⁸; Noriko Sagawa, MD, PhD⁹; Hiroko Bando, MD, PhD¹⁰; Masato Takahashi, MD, PhD¹¹; Miki Yamaguchi, MD, PhD¹²; Tsutomu Takashima, MD, PhD¹³; Takahiro Nakayama, MD, PhD¹⁴; Masahiro Kashiwaba, MD, PhD¹⁵; Toshiro Mizuno, MD, PhD¹⁶; Yutaka Yamamoto, MD, PhD¹⁷; Hiroji Iwata, MD, PhD¹⁸; Takuya Kawahara, PhD¹⁹; Yasuo Ohashi, PhD¹⁹; and Hirofumi Mukai, MD, PhD¹⁹, for the RESPECT study group

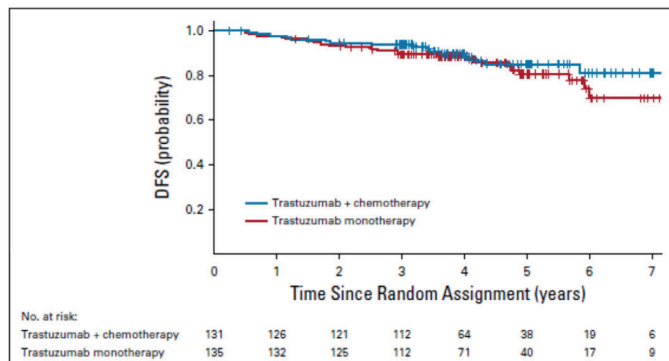


FIG 2. Kaplan-Meier estimates of disease-free survival (DFS). DFS at 3 years was 89.5% (95% CI, 82.9 to 93.6) in the trastuzumab monotherapy group versus 93.8% (95% CI, 87.9 to 96.8) in the trastuzumab + chemotherapy group (HR, 1.36; 95% CI, 0.72 to 2.58; $P = .51$). The difference in restricted mean survival time for DFS between the study arms at 3 years was -0.39 months (95% CI, -1.71 to 0.93; $P = .56$). Tick marks indicate censored data.

Journal of Clinical Oncology[®]

Volume 38, Issue 32 3743

TABLE 1. Characteristics of Patients in the Full Analysis and QoL Substudy Analysis Set

Characteristic	Full Analysis Set (N = 266)		QoL Substudy Analysis Set (N = 231)		P
	Trastuzumab Monotherapy (n = 135)	Trastuzumab Plus Chemotherapy (n = 131)	Trastuzumab Monotherapy (n = 116)	Trastuzumab Plus Chemotherapy (n = 115)	
	No. of Patients (%)	No. of Patients (%)	No. of Patients (%)	No. of Patients (%)	
Age, years					.660
Mean	73.9	73.9	73.9	73.7	
SD	2.8	3.0	2.8	3.0	
ECOG PS					.815
0	126 (93)	121 (92)	107 (92)	107 (93)	
1	9 (7)	10 (8)	9 (8)	8 (7)	
Pathologic tumor size					.343
T1 (≤ 2 cm)	65 (48)	65 (50)	56 (48)	60 (52)	
T2 (> 2 cm, ≤ 5 cm)	64 (47)	64 (49)	54 (47)	53 (46)	
T3 (> 5 cm)	6 (4)	2 (2)	6 (5)	2 (2)	
Lymph node metastasis					.728
Negative	111 (82)	103 (79)	90 (78)	87 (76)	
Positive	23 (17)	24 (18)	26 (22)	28 (24)	
Unknown	1 (1)	4 (3)			
Stage					.730
I	58 (43)	58 (44)	51 (44)	55 (48)	
IIA	56 (41)	55 (42)	46 (40)	45 (39)	
IIB	20 (15)	16 (12)	18 (16)	13 (11)	
IIIA	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	
Surgery					.038
Mastectomy	97 (72)	87 (66)	88 (76)	74 (64)	
Breast-conserving surgery	35 (26)	44 (34)	26 (22)	41 (36)	
Others	2 (1)	—	2 (2)	—	
Hormone receptor status					.394
ER-positive and/or PgR-positive	62 (46)	65 (50)	52 (45)	58 (50)	
ER- and PgR-negative	73 (54)	66 (50)	64 (55)	57 (50)	

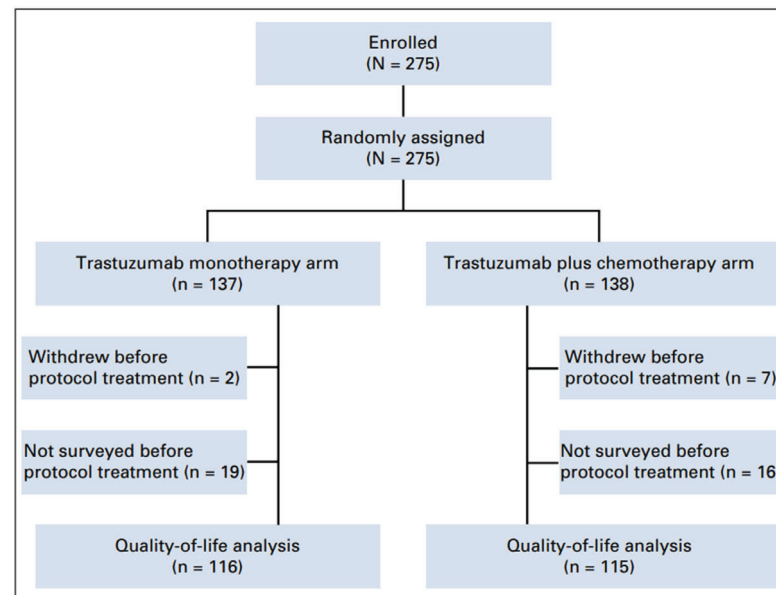


FIG 1. CONSORT diagram.

J Clin Oncol. 2021 ;39

Global QoL: FACT-G total

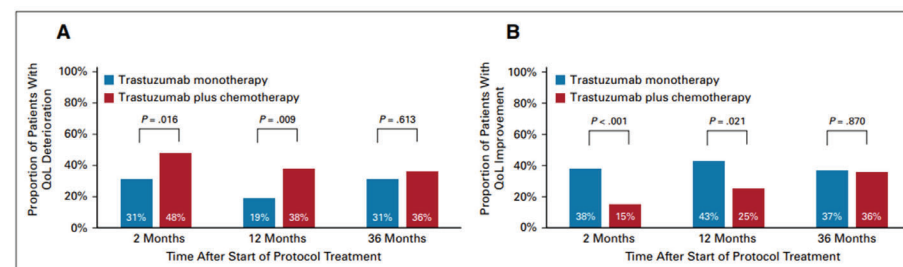


FIG 2. For comparison of global QoL, responder analysis was performed, with a decrease (increase) of at least 5 points from baseline in the Functional Assessment of Cancer Therapy-General score defined as deterioration (improvement). The proportions of patients with (A) deterioration and (B) improvement were presented for each time point and each group and compared between groups by Fisher's test. Data are shown as the percentage of patients. QoL, quality of life.

J Clin Oncol. 2021 ;39

身体、社会、心理、機能ドメイン

A

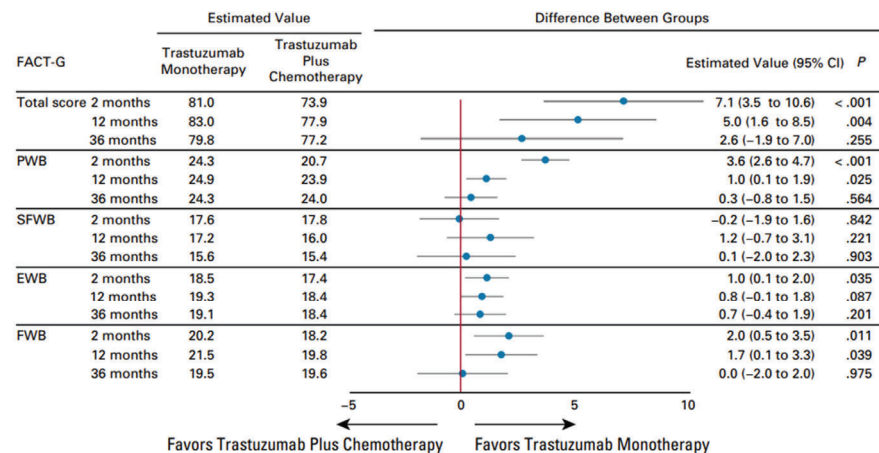


FIG 3. Estimated baseline-adjusted average scores and differences between groups at each survey point in the (A) FACT-G, (B) PGCMS, (C) HADS, and (D) TMIG-IC using mixed-model analysis. EWB, emotional well-being; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FWB, functional well-being; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PGCMS, Philadelphia Geriatric Center Morale Scale; PWB, physical well-being; SFWB, social and family well-being; TMIG-IC, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence. (continued on following page).

J Clin Oncol. 2021 ;39

高齢者の主観的幸福感：PGCMS

B

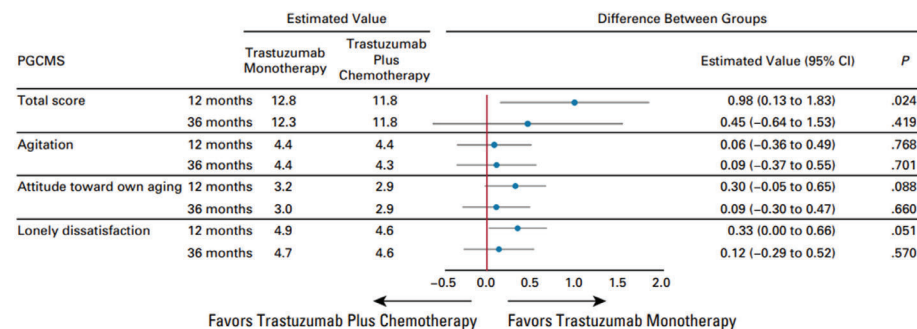


FIG 3. Estimated baseline-adjusted average scores and differences between groups at each survey point in the (A) FACT-G, (B) PGCMS, (C) HADS, and (D) TMIG-IC using mixed-model analysis. EWB, emotional well-being; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FWB, functional well-being; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PGCMS, Philadelphia Geriatric Center Morale Scale; PWB, physical well-being; SFWB, social and family well-being; TMIG-IC, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence. (continued on following page).

J Clin Oncol. 2021 ;39

不安・抑うつ：HADS

C

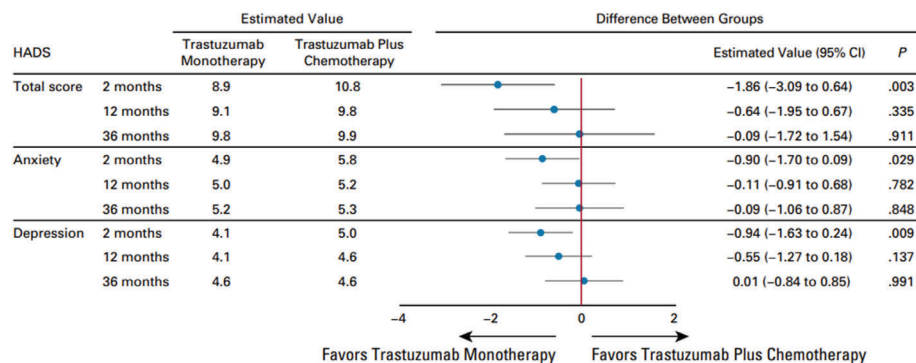


FIG 3. Estimated baseline-adjusted average scores and differences between groups at each survey point in the (A) FACT-G, (B) PGCMS, (C) HADS, and (D) TMIG-IC using mixed-model analysis. EWB, emotional well-being; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FWB, functional well-being; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PGCMS, Philadelphia Geriatric Center Morale Scale; PWB, physical well-being; SFWB, social and family well-being; TMIG-IC, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence. (continued on following page).

J Clin Oncol. 2021 ;39

労作性活動能力：TMIG-IC

D

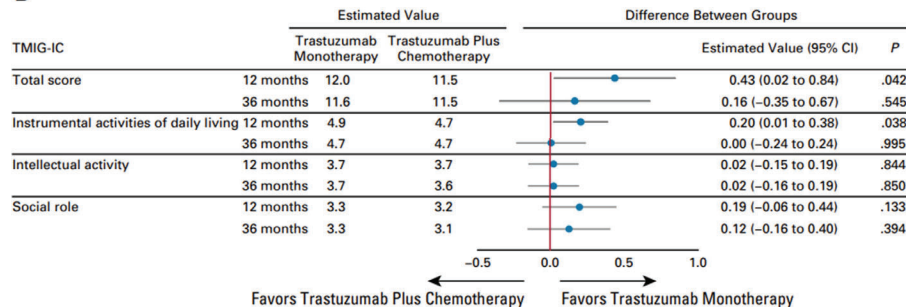


FIG 3. Estimated baseline-adjusted average scores and differences between groups at each survey point in the (A) FACT-G, (B) PGCMS, (C) HADS, and (D) TMIG-IC using mixed-model analysis. EWB, emotional well-being; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FWB, functional well-being; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PGCMS, Philadelphia Geriatric Center Morale Scale; PWB, physical well-being; SFWB, social and family well-being; TMIG-IC, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence. (continued on following page).

J Clin Oncol. 2021 ;39

化学療法誘発性末梢神経障害：PNQ

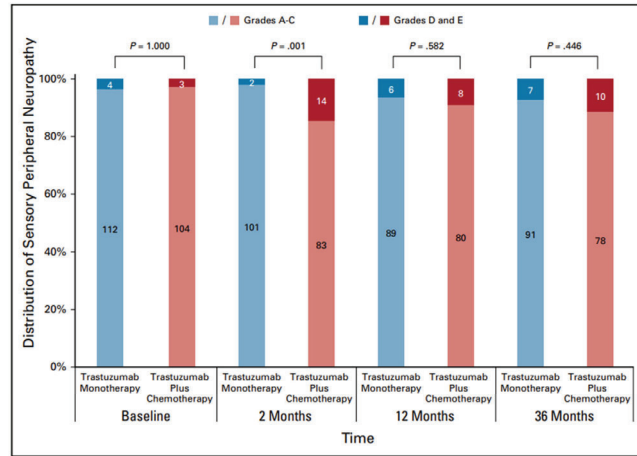


FIG 4. CIPN was assessed using the Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ). Patients answered if they had no (grade A), mild (grade B), moderate (grade C), moderate to severe (grade D), and severe (grade E) numbness, pain, or tingling. These responses were classified into two categories by severity of CIPN: those that did not affect daily life (grades A-C) and those that interfered with daily life (grades D and E). Frequency distributions were determined by survey point and group, and intergroup comparisons were performed by chi-square test. The figure shows the distribution of sensory peripheral neuropathy at each survey point. Data labels are shown as the number of patients. CIPN, chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

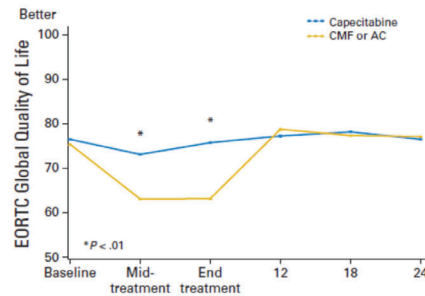
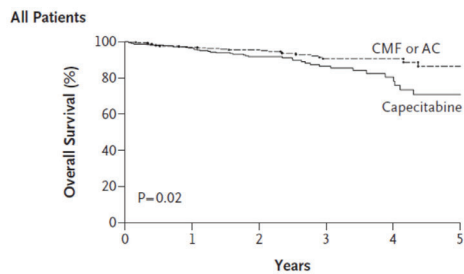
J Clin Oncol. 2021 ;39

RESPECTのHOR：要約

- 70-80歳、HER2陽性乳がん患者に対するTrastuzumab+化学療法はTrastuzumab単独療法に比べ
 - 治療後1年目まで、全般的なQOLの悪化割合が高く、特にその影響は、身体・機能ドメインに大きい
 - 同様に、不安・抑うつ、主観的幸福感、IADL、化学療法誘発性末梢神経障害に短期的な悪影響を及ぼす
 - 治療後3年時点では、両群間に差が認められない。

高齢者のがん治療とQOL: CALGB 49907

≥65, Stage I - IIIA, AC, CMF vs. Capecitabine (N=600)



標準治療による生存期間延長のチャンスを得る代償は、短期間のQOL低下である
 QoL during treatment, QoL was similar for both groups at 1 year. The brief period of poorer QoL with standard treatment is a modest price to pay for a chance at improved survival.

Muss HB et al. NEJM 2009

Korn AM et al. JCO 2011

高齢がん患者の治療選好の特徴

244例のがん患者を対象とした質的研究から

- 化学療法の受容に関して、高齢者と若年者に相違はない
- しかし、Survival benefitとQOLとのバランスにおいて
 - 若年者はQOLと引き換えに、より**Survival benefitを重視**
 - 高齢者はSurvival benefitと引き換えに、**QOL維持を重視**

Yellen SB et al. J Natl Cancer Inst, 1994

高齢者に対する術後化学療法の恩恵

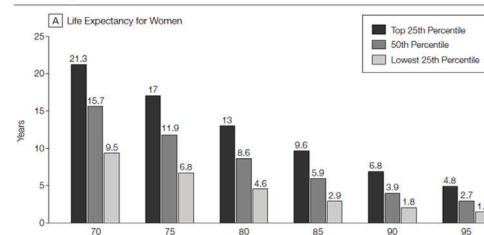
- 術後化学療法の恩恵が示されつつある
- しかし、今までの試験に参加した高齢者は、**高度の選択を受けた患者であり、一般の高齢者母集団を代表するものではなかった。**
→試験結果を一般化することはできない

NCCNガイドライン、高齢者のがん治療より引用

高齢乳がん患者の治療選択

- 高齢乳がんの治療選択におけるエビデンスの欠落
 - 高齢者は、比較臨床試験でしばしば除外
 - 治療の恩恵とリスクをそのまま適応して良いか？
 - 現時点での治療原則は、非高齢者同様の治療を行うこと
- 高齢者の治療選好
 - 生存期間より、自立した生活・QoLを重視する傾向
 - 家族の意向が影響
- 健康状態の不均一性
 - 基礎疾患・併存症、
 - 生命予後の相違
 - 治療に伴う有害事象

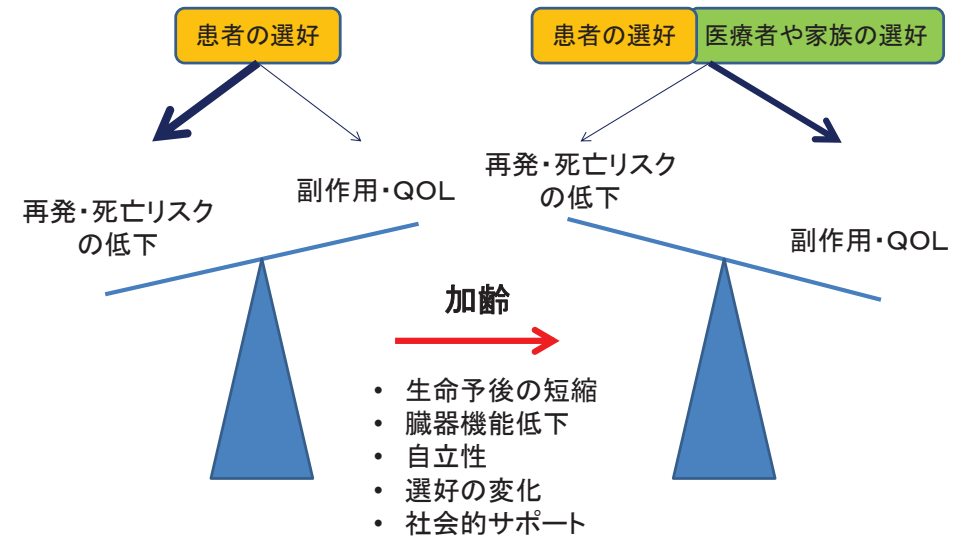
Figure. Upper, Middle, and Lower Quartiles of Life Expectancy for Women and Men at Selected Ages



JAMA, June 6, 2001—Vol 285, No. 21

術後化学療法の恩恵と不利益

バランスは、加齢により影響を受ける



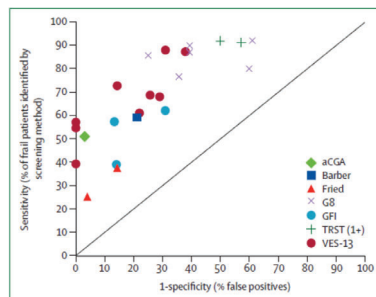
高齢者総合的機能評価

Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)

- 1935年、英国
 - 疾病評価に留まらず、高齢者の状態を多分野から評価
 - ADL, ムード（情緒）、コミュニケーション（社会性）を含む
 - 評価結果に基づき、社会支援⇒多くの人の症状が改善
- 日本には1990年初めから、臨床研究として導入
- 2000年、介護保険制度が施行
 - 要介護認定の調査項目は、CGAを骨格として作成
- 2000年代より、高齢がん治療へのCGAの応用研究

CGAに含まれる領域(抜粋)とスクリーニングツール

パラメータ	評価範囲
機能	<ul style="list-style-type: none"> ● 一般的全身状態 ● ADL: 食事, 衣脱着, 排泄, 移動, 入浴 ● IADL: 買い物, 交通機関の利用, 財産管理, 家事, 料理, 服薬など
併存症	● 併存疾患の数と重症度(併存症指数)
栄養	● BMI, 体重減少(率)
心理・社会面	<ul style="list-style-type: none"> ● 抑うつ・幸福感 ● 経済性, 社会支援体制
認知機能	● 痴呆
服薬	● 医薬品の数, 薬物間相互作用



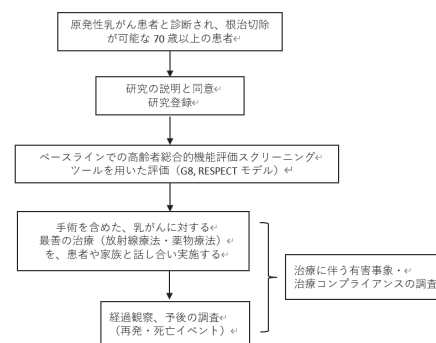
Lancet Oncol 2012; 13: e437-44

- 多くが一般高齢者のデータから、生存期間をエンドポイントとして確立されたツール
- 本邦で、高齢乳がん患者での妥当性は検証されていない。

RESPECTモデルの妥当性検証

- 目的: 先行(RESPECT)モデルの妥当性を検証し、実臨床で使用可能なCGAスクリーニングツールを確立すること。
- 方法: 多施設共同前向き観察研究(2019/10-2026/9)、N=1000
- 評価項目: 無病生存期間、全生存期間、有害事象、高齢者の治療選好等

研究のシエマ



UMINID : 000037454

調査スケジュール

実施項目	登録前1か月～乳がんに対する初療治療実施までに収集するデータ	登録から30か月目に収集するデータ	登録から1年目に収集するデータ	研究終期に一斉調査
同意取得	○			
被験者背景	○			
身体所見	○			
臨床検査	○			
腫瘍関連情報			○	
治療関連情報			○	
有害事象			○	
G8	○	○		
RESPECTモデル	○	○		
予後情報				○
治療選択における意思決定の要素と関連要因の調査		○		

結語

- 世界初となる臨床試験から、高齢者への術後化学療法によるQOLへの影響を明らかにした。
- 健康状態の不均一な対象集団に対しては、予後あるいは有害事象予測ツールの開発が必要。