

# 患者視点の医療技術評価の課題 - QOL/PRO研究の最前線 臨床家からの期待

聖路加国際病院 乳癌外科

矢形 寛

## 乳癌の治療において患者は何を求めているか

乳癌を治したい

どのように?

どんな治療も頑張るって受ける

そんなにつらくない治療なら受ける 副作用, QOL

切らずに ... 抗癌剤はいいけど手術は受けたくない

薬を使わずに ... 手術はいいけど抗癌剤は受けたくない

治療したくない

## 乳癌の新しい治療

有効性は

どの程度有効性に差があるのか

副作用は

種類は

頻度は

程度は

一時的か 長期的か

遅発性か

患者の生活の質にどれくらい影響するのか(短期的, 長期的)

Adverse Event*	TC Patients (n = 506)				All grade
	Grade (%)				
	1	2	3	4	
<b>Hematologic</b>					
Anemia	3	2	< 1	< 1	
Neutropenia	< 1	1	10	51	
Thrombocytopenia	< 1	< 1	0	< 1	
<b>Nonhematologic</b>					
Asthenia	43	32	3	< 1	
Edema 浮腫	27	7	< 1	0	35
Fever 発熱	14	5	3	2	24
Infection	8	4	7	< 1	
Myalgia 筋肉痛	22	10	1	< 1	33
Nausea 悪心	38	13	2	< 1	53
Phlebitis	8	3	< 1	0	
Stomatitis	23	10	< 1	< 1	
Vomiting	9	5	< 1	< 1	

## 術前TC療法 ... Prospective study

Luminal typeにおける術前化学療法としてのTCの治療効果

ドセタキセル75 mg/m<sup>2</sup>, シクロフォスファミド600 mg/m<sup>2</sup> 4サイクル

T > 2cm またはリンパ節転移陽性

ホルモン受容体陽性

HER2 IHC 0~1+あるいはFISH陰性

主要評価項目: 臨床効果, 組織学的効果

副次評価項目: 副作用, 乳房温存術施行率, 生存期間(率), 無再発生存期間

セルフチェックシート

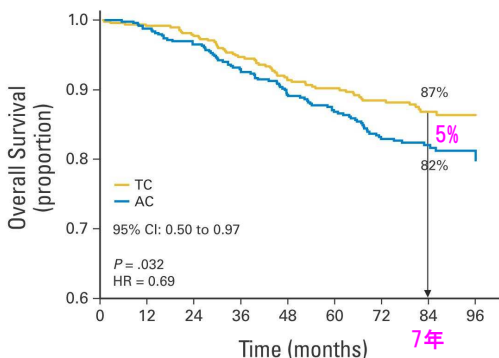
## セルフチェックシート

副作用の種類	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	実施時期	備考欄
疲れやすい (疲労・倦怠感)	なし	治療日より疲労が少し増えているが、家事や仕事は通常通りできる	治療日より疲労が増え、家事や仕事、食の摂りのことなどできる範囲に絞っている	治療日より疲労が増え、家事や仕事、食の摂りのことなどできない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?
むくみ(浮腫)	なし	指で押すと跡が残る	明らかになる、皮膚のしわがなくなる	むくみのために、家事や仕事、身の回りのことができない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	最高レベルで
発熱(38度以上の熱)	37.5以下	38.0-38.5	38.6-39.0	39.1以上の熱が2日以上持続し、抗熱剤は必要	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
嘔吐(悪心)	なし	部分吐、軽い嘔吐	全体的な嘔吐、ウイップが必要	嘔吐がひどい、食事が摂れない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
嘔吐(胃痛)	なし	部分吐、軽い嘔吐	全体的な嘔吐	嘔吐がひどい、食事が摂れない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
嘔吐(胃痛)	なし	部分吐、軽い嘔吐	全体的な嘔吐	嘔吐がひどい、食事が摂れない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
痛み(骨痛)	なし	痛みが軽くなる	痛みが軽くなる、痛みが軽くなる、痛みが軽くなる	痛みがひどい、家事や仕事、身の回りのことができない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
手足のしびれ・不安 (手足の麻痺、手足の不安)	なし	時々手足のしびれ、手足の不安	頻りになる、手足のしびれ、手足の不安	頻りになる、手足のしびれ、手足の不安	術前投与時 術中投与時 術後投与時	(具体的)
食欲不振 (悪心)	なし	食欲不振、食が摂れない	食欲不振、食が摂れない	食欲不振、食が摂れない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
嘔吐	なし	1日 (2時間) の中で1回以上吐く	1日 (2時間) の中で、2-3回以上吐く	1日 (2時間) の中で、4回以上吐く、嘔吐がひどい	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
食欲不振	なし	食が摂れない、食が摂れない	食が摂れない、食が摂れない	食が摂れない、食が摂れない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
口内炎	なし	口内炎が軽くなる、口内炎が軽くなる	口内炎が軽くなる、口内炎が軽くなる	口内炎がひどい、食事が摂れない	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
体重変化	異常	体重が増える、体重が増える	体重が増える、体重が増える	体重が増える、体重が増える	術前投与時 術中投与時 術後投与時	
下痢	なし	治療前より1日1-3回下痢が軽くなる	治療前より1日1-3回下痢が軽くなる	治療前より1日1-3回以上下痢がひどくなる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	重症である 治療中 治療後
便秘	なし	便秘の軽くなる、下痢が軽くなる	便秘の軽くなる、下痢が軽くなる	便秘の軽くなる、下痢が軽くなる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	

## TC > AC US Oncology Research Trial 9735

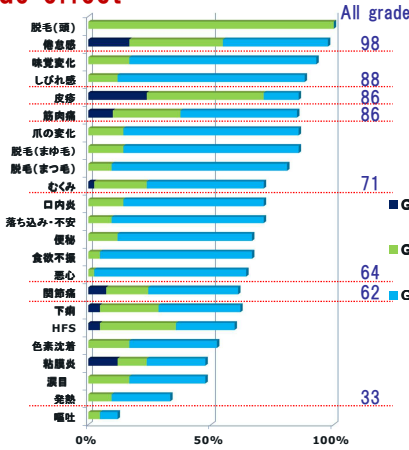
Jones S, et al. J Clin Oncol 27:1177-83, 2009

(T: Docetaxel, C: Cyclophosphamide, A: Adriamycin)



副作用の種類	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	実施時期	備考欄
皮膚の赤み・ぶつぶつ (皮膚炎)	なし	皮膚が赤くなる、赤くなる	皮膚が赤くなる、赤くなる	皮膚が赤くなる、赤くなる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?
手足の皮膚の乾燥 (爪の乾燥)	なし	手足の皮膚が乾燥している、手足の皮膚が乾燥している	手足の皮膚が乾燥している、手足の皮膚が乾燥している	手足の皮膚が乾燥している、手足の皮膚が乾燥している	術前投与時 術中投与時 術後投与時	手のひら 足の裏
指の腫れ (指の腫れ)	なし	指が腫れている	指が腫れている、指が腫れている	指が腫れている、指が腫れている	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?
爪がもろくなった、黒ずんだ爪 (爪の脱落)	なし	爪がもろくなる、爪がもろくなる	爪がもろくなる、爪がもろくなる	爪がもろくなる、爪がもろくなる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?
皮膚が赤くなる (皮膚炎)	なし	皮膚が赤くなる、皮膚が赤くなる	皮膚が赤くなる、皮膚が赤くなる	皮膚が赤くなる、皮膚が赤くなる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?
しびれ感 (感覚異常)	なし	しびれ感が増える、しびれ感が増える	しびれ感が増える、しびれ感が増える	しびれ感が増える、しびれ感が増える	術前投与時 術中投与時 術後投与時	(具体的)
頭痛	なし	軽い頭痛を感じる	軽い頭痛を感じる	軽い頭痛を感じる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?
目の痛み	なし	目の痛みを感じる	目の痛みを感じる	目の痛みを感じる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?
その他の痛み (備考欄に具体的に記述)	なし	痛みを感じる	痛みを感じる	痛みを感じる	術前投与時 術中投与時 術後投与時	詳細は?

# TC - side effect



# 副作用の比較 (ATAC試験から)

中央追跡期間:68ヶ月

The ATAC Trialists's Group. Lancet 2005;365:60-62

	アナストロゾール	タモキシフェン	P値
ホットフラッシュ	35.7 %	40.9 %	<0.0001
性器出血	5.4	10.2	<0.0001
脳分泌	3.5	13.2	<0.0001
子宮体癌	0.2	0.8	0.02
虚血性脳血管障害	2.0	2.8	0.03
静脈血栓症	2.8	4.5	0.0004
深部静脈血栓症	1.6	2.4	0.02
白内障	5.9	6.9	0.1
悪心、嘔吐	12.7	12.4	0.7
疲労感	18.6	17.6	0.3
不安	19.3	17.9	0.2
虚血性心疾患	4.1	3.4	0.1
関節痛など	11.0	29.4	<0.0001
骨折*	11.0	7.7	<0.0001
股関節	1.2	1.0	0.5
脊椎	1.5	0.9	0.03
手首	2.3	2.0	0.4

# TC > AC US Oncology Research Trial 9735

Jones S, et al. J Clin Oncol 24:5381-7, 2006

Adverse Event*	TC Patients (n = 506)				All grade	
	Grade (%)	1	2	3		4
<b>Hematologic</b>						
Anemia		3	2	< 1	< 1	
Neutropenia		< 1	1	10	51	
Thrombocytopenia		< 1	< 1	0	< 1	
<b>Nonhematologic</b>						
Asthenia		43	32	3	< 1	
Edema 浮腫		27	7	< 1	0	35 71
Fever 発熱		14	5	3	2	24 33
Infection		8	4	7	< 1	
Myalgia 筋肉痛		22	10	1	< 1	33 86
Nausea 悪心		38	13	2	< 1	53 64
Phlebitis		8	3	< 1	0	
Stomatitis		23	10	< 1	< 1	
Vomiting		9	5	< 1	< 1	

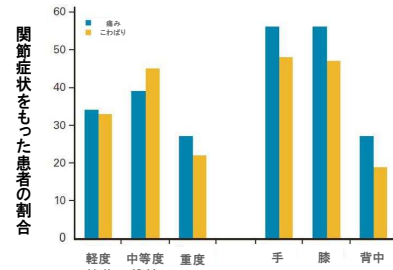
# 関節の問題

Crew KD et al: J Clin Oncol 2007;25:3877-3883

200名の患者

AI関連関節痛 47%

AI関連関節のこわばり 44%



# TC + Herceptin, phase 2

Jones SE, et al: Lancet Oncol 14:1121-1128, 2013

Non-haematological	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All grade
Fatigue 倦怠感	161 (33.1%)	102 (21.0%)	21 (4.3%)	0	58.4 98
Nausea 悪心	164 (33.7%)	48 (9.9%)	5 (1.0%)	0	44.6 44.6
Diarrhoea	125 (25.7%)	45 (9.3%)	15 (3.1%)	1 (0.2%)	
Rash 皮疹	57 (11.7%)	41 (8.4%)	6 (1.2%)	0	21.3 86
Neuropathy しびれ感	88 (18.1%)	8 (1.6%)	3 (0.6%)	0	20.3 88
Constipation	62 (12.8%)	27 (5.6%)	1 (0.2%)	0	
Oedema 浮腫	72 (14.8%)	12 (2.5%)	2 (0.4%)	0	17.7 71
Myalgia 筋肉痛	50 (10.3%)	27 (5.6%)	4 (0.8%)	0	16.7 86
Arthralgia 関節痛	37 (7.6%)	25 (5.1%)	4 (0.8%)	0	13.5 62
Pain	40 (8.2%)	20 (4.1%)	4 (0.8%)	0	
Mucositis	56 (11.5%)	31 (6.4%)	3 (0.6%)	0	
Anorexia	47 (9.7%)	8 (1.6%)	1 (0.2%)	0	
Headache	36 (7.4%)	14 (2.9%)	5 (1.0%)	0	
Hot flushes	34 (7.0%)	15 (3.1%)	1 (0.2%)	0	
Fever 発熱	37 (7.6%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	8.8 33
Vomiting	31 (6.4%)	12 (2.5%)	3 (0.6%)	0	
Shortness of breath	32 (6.6%)	3 (0.6%)	5 (1.0%)	1 (0.2%)	
Cardiac dysfunction	12 (2.5%)	15 (3.1%)	2 (0.4%)	0	

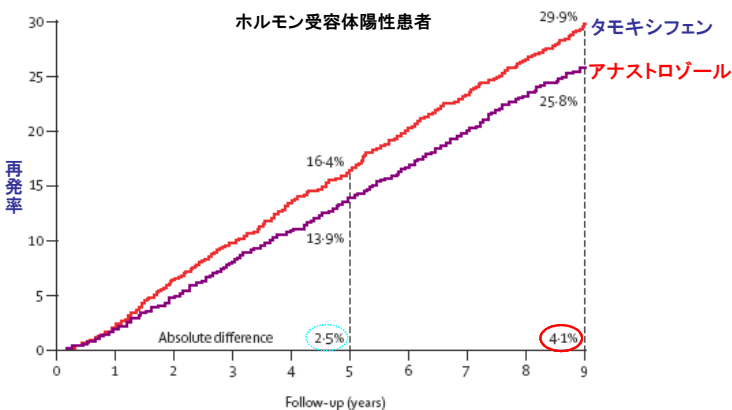
# ばね指

Morales L et al: Breast Cancer Res Treat 2007;104:87-91



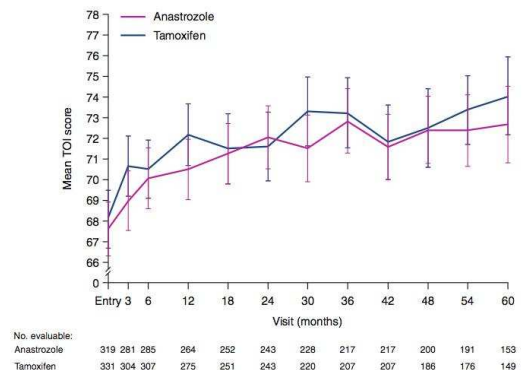
# 閉経後 ATAC試験 100ヶ月

Lancet Oncol 2008;9:45-53



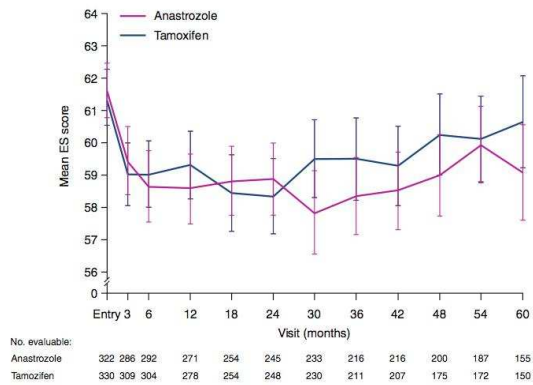
# FACT-B ATAC trial

Cella D, et al: Breast Cancer Res Treat 100:273-84, 2006



## FACT-ES subscale ATAC trial

Cella D, et al: Breast Cancer Res Treat 100:273-84, 2006



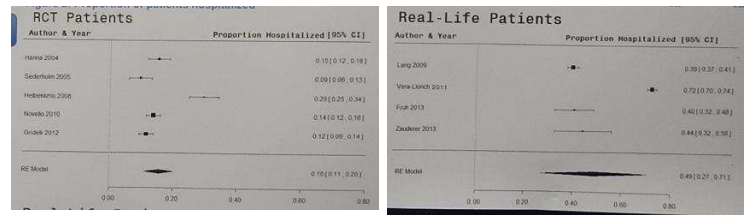
## The toxicity gap: Do real life patients get hospitalized more during chemotherapy compared to trial patients?

Princess Margaret Cancer Center, Canada

ASCO 2014

Aggregate hospitalization rate in real life patients was significantly higher than trial patients:

49% : 16%, OR 7.7 (95% CI 7-8.5, p<0.0001)



## The use of quality of life findings from phase III trials in oncology practice: An international study

University of Birmingham, Canada

ASCO 2014

## Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter

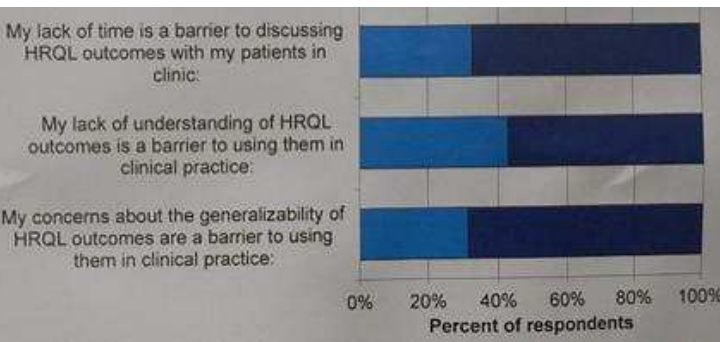
Mulley AI, et al: BMJ 2012;345:e6572

Correct treatment recommendations require accurate diagnosis not only of the medical condition but of patients' treatment preferences.

Data based predictors of preference will never provide a definitive conclusion.

The doctor is the expert on medicine, while the patient is the expert on his or her priorities.

NBM: Narrative based medicine



## QOL尺度の多様性

適切なものを測定しているか

測定するものによって異なる評価が意味するものは  
臨床的にどう使えばよいのか

測定するものによってどのように重み付けするのか

MID, レスponsシフトの意義は

## QOL評価の結果を臨床的にどう使えばよいのか

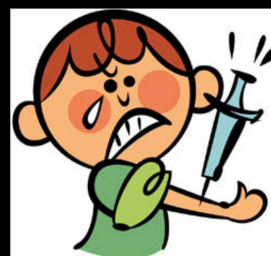
QOLの差と治療効果とのバランスから治療法を選択する

QOLのどの項目に問題があるかをみてあらかじめ対策を考える

患者によく説明し、理解して治療に臨む

問題を軽減するための手段を講じる

## 注射は怖い？



## 臨床家からの期待...よりよい医療を行うために

TrialとReal lifeの整合性

標準性(平均値) ... 時にばらつきもみる必要?

Side effect PRO **ただし、**  
Quality of life PRO **MIDも個体差**

個別性 ... 多様性

苦痛への耐性 PRO?

レスポンスシフトの方向 PRO?

人生観 PRO?

効果と副作用の個体差 Pharmacogenetics

対話から生まれるもの ... NBM