

表 1 栄養 (G8 geriatric assessment screening tool)

| G8 screening tool                               |  |    |             |
|---|--|----|-------------|
| 質問項目  | 該当回答項目   | 点数 |             |
| A 過去3か月間で食欲不振, 消化器系の問題, そしゃく・嚥下困難などで食事量が減少しましたか | 0: 著しい食事量の減少<br>1: 中等度の食事量の減少<br>2: 食事量の減少なし                         |    |             |
| B 過去3か月間で体重の減少はありましたか                           | 0: 3 kg 以上の減少<br>1: わからない<br>2: 1~3 kg の減少<br>3: 体重減少なし              |    |             |
| C 自力で歩けますか                                      | 0: 寝たきりまたは車椅子を常時使用<br>1: ベッドや車いすを離れられるが, 歩いて外出できない<br>2: 自由に歩いて外出できる |    |             |
| E 神経・精神的問題の有無                                   | 0: 高度の認知症または鬱状態<br>1: 中程度の認知障害<br>2: 精神的問題なし                         |    |             |
| F BMI 値   | 0: 19 未満<br>1: 19 以上 21 未満<br>2: 21 以上 23 未満<br>3: 23 以上             |    |             |
| H 1日に4種類以上の処方薬を飲んでいますか                          | 0: はい<br>1: いいえ  |    |             |
| P 同年齢の人と比べて, 自分の健康状態をどう思いますか                    | 0: よくない<br>0.5: わからない<br>1: 同じ<br>2: よい                              |    |             |
| 年齢  | 0: 86 歳以上<br>1: 80~85 歳<br>2: 80 歳未満                                 |    |             |
|   |  |    | 合計点数 (0~17) |

[本質問紙は G8 原版を元とし Mini Nutritional Assessment (MNA<sup>®</sup>) 日本語版より該当する項目を引用]

床試験の結果が真に反映しているとはいえない状況である。実年齢の他に、高齢者の治療の決定に影響を与えるその他の要因もいくつか存在する。すなわち、①腎機能や肝機能の低下など、加齢に関連した生理学的変化が薬物代謝および毒性に影響する、②実年齢は必ずしも生理学的変化または臓器機能と相関しない、③高齢者では化学療法の毒性が軽度であっても QOL が容易に悪化する傾向にある、④高齢者における化学療法の忍容性および有効性に関する情報が少ない、といった問題である。こうした背景から、若年者を対象とした臨床試験の結果がそのまま高齢者に外挿できるとは限らないと考えられる。大腸癌薬物療法の選択肢が増えていて、多様な合併症を有する高齢者および脆弱患者に対する標準治療を確立することは重要である。

以下、切除不能大腸癌初回化学療法として 70~74 歳、75 歳以上の標準化学療法について説明する。

#### IV. 70~74 歳で PS 良好な高齢者に対する標準化学療法

70~74 歳で PS 良好 (PS 0-1) な高齢者に対する標準的な化学療法は、若年者と同じく FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法のような intensive chemotherapy であり、同様にベバシズマブ (BEV) も併用されることが多い。

Goldberg らは、FOLFOX4 療法の安全性および有効性を比較する四つの臨床試験<sup>6-9)</sup> (n=3,742) の統合解析により、FOLFOX4 療法を受けた 69 歳以下の大腸癌患者 1,567 名に対する 70 歳以上の大腸癌患者 614 名の安全性および有効性を検討した<sup>10)</sup>。当該試験の一つは Stage II/III 大腸癌に補助療法として FOLFOX4 療法を行った MOSAIC 試験であり<sup>6)</sup>、その他の試験では進行・再発大腸癌の初回治療<sup>7,8)</sup>もしくは二次治療<sup>9)</sup>として FOLFOX4 療法が行われていた。69 歳以下の大腸癌患者と比較して、70 歳以上の大腸癌患者では Grade 3 以上の末梢神経障害 (14% vs 12%)、下痢 (11% vs 13%)、悪心・嘔吐 (9% vs 7%)、感染 (5% vs 4%) および

Grade 3以上のあらゆる有害事象の発現割合（63% vs 67%）で特に多い傾向は認めず、さらには60日以内死亡割合（1.1% vs 2.3%）においても70歳以上で若干多い傾向を認めたが、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.15$ ）。しかし、Grade 3以上の好中球減少症（43% vs 49%,  $p=0.04$ ）および血小板減少症（2% vs 5%,  $p=0.04$ ）の発現頻度は70歳以上の大腸癌患者で有意に高かった。

この統合解析のなかで、標準治療群 [5-FU/LV療法 (de Gramont法) 2試験, IFL療法 1試験] に対してFOLFOX4療法群を比較した場合の奏効率 (RR) のオッズ比は1.65-7.22とFOLFOX4療法群が良好であった [転移性大腸癌 (mCRC) を対象とした3試験のみの解析]。標準治療群に対するFOLFOX4療法群のPFS (Stage II/IIIを対象とした1試験では無病生存期間) も、ハザード比 (HR) にすると、69歳までで0.70、70歳以上で0.65 ( $p=0.42$ ) と年齢によらずFOLFOX4療法群が良好であった。また、OSにおけるHRも69歳までで0.77、70歳以上で0.82 ( $p=0.79$ ) と同様にFOLFOX4療法群で良好であった。全般に70歳以上の高齢大腸癌患者におけるFOLFOX4療法の安全性プロファイルおよび有効性についても、69歳以下の患者と同様であった。

Porschenらは、初回治療としての5-FU/LV+オキサリプラチン (FUFOX) 療法とCAPOX療法を比較した第Ⅲ相試験<sup>11)</sup>の探索的解析を実施し、対象患者を69歳以下のmCRC患者336名と70歳以上のmCRC患者140名に分けて安全性および有効性を比較検討した<sup>12)</sup>。69歳以下のmCRC患者および70歳以上の高齢mCRC患者のRRは、FUFOX療法とCAPOX療法でそれぞれ52%、49%、PFS中央値はそれぞれ7.5か月、7.7か月 ( $p=0.54$ , HR: 1.07, 95% CI: 0.86-1.34) とほぼ同等であった。しかし、69歳以下のmCRC患者におけるMSTが18.8か月であったのに対し、70歳以上のmCRC患者のMSTは14.4か月 ( $p=0.013$ , HR: 1.37, 95% CI: 1.07-1.76) と、高齢患者で不良な傾向を認めた。両療法ともに忍容性は良好で、Grade 3/4の有害事象の発現割合は

69歳以下および70歳以上のコホートで同様であったが、69歳以下より70歳以上では消化管の有害事象が多く感音性難聴の副作用が少なかった。

以上より、Arkenauらが高齢者のMSTが若干不良と報告しているものの、他の報告<sup>10,13)</sup>では69歳以下と70歳以上で有効性は同等であり、有害事象のなかには高齢者で多い傾向を示すものもあるが忍容可能であるとしており、PS良好な前期高齢者 (69歳以下と70~74歳でPS 0-1の患者) は、若年者と同様にintensive chemotherapyを行ってよいと考える。

### V. 70~74歳の脆弱高齢者および後期高齢者に対する標準化学療法

これまでの臨床試験は主にPSの良好な前期高齢者を対象に行われてきた。よって、70~74歳の脆弱高齢者もしくは後期高齢者におけるintensive chemotherapyの安全性および有効性は、極めて限定的なデータしか存在しない。フルオロピリミジン療法に比べてオキサリプラチン併用療法は、好中球減少、下痢、末梢神経障害などの有害事象が増強するために、70~74歳の脆弱高齢者または後期高齢者に対する安全性には懸念があり、有効性が低下する可能性も十分あり得る。

一方、オキサリプラチンに比べてBEVの有害事象は一般的に軽微であり、動脈性血栓塞栓症以外のBEV関連有害事象の発現割合は若年者とは変わらないと報告されており<sup>14-16)</sup>、BEV併用による有害事象増強の懸念は少ない。また、動脈性血栓塞栓症はそのものの実際の頻度は少なく、動脈性疾患の既往がありながら抗凝固療法を行っていない患者を除くと、その頻度はさらに少なくなる。そのため、70~74歳の虚弱高齢者および後期高齢者においては、less toxicなフルオロピリミジン+BEV併用療法をみなし標準治療と考えている。実際、米国の観察研究<sup>17)</sup>やBRiTE試験<sup>14-16)</sup>では、高齢になるにつれてフルオロピリミジン (+BEV併用) 療法を使用する頻度が増すにもかかわらず、PFSにおいてはFOLFOXの使用頻度が多い若年者と高齢者であまり変わらないという結果であった。

表2 年齢, PSごとの標準治療

| 年齢     | PS      | 標準治療                               |
|--------|---------|------------------------------------|
| 69歳以下  | 0, 1, 2 | FOLFOX+BEV, FOLFIRI+BEV, CAPOX+BEV |
|        | 0, 1    |                                    |
| 70~74歳 | 2       | 5-FU/LV+BEV, Cape+BEV              |
|        | 0, 1, 2 |                                    |

FOLFOX: 5-FU/LV (ロイコボリン)+オキサリプラチン, BEV: ベバシズマブ, FOLFIRI: 5-FU/LV+イリノテカン, CAPOX: カペシタピン+オキサリプラチン

以上より、後期高齢者の標準治療としての十分なエビデンスがあるとはいえない状況ではあるが、みなし標準治療はフルオロピリミジン (5-FU/LV またはカペシタビン)+BEV 併用療法と考えることは妥当であろう。なお、重篤な好中球減少などの頻度を少なくすることを期待して、フルオロピリミジン療法のレジメンは、5-FU 急速静注を伴わない 5-FU/LV 療法 [modified simplified de Gramont (msDG 法)] と考える。

JCOG 大腸がんグループでのアンケートおよび班会議の議論で得られた、治癒切除不能の進行・再発大腸癌に対する標準的な化学療法は表 2 のとおりである。70~74 歳の虚弱患者 (PS 2) および 75 歳以上の後期高齢者 (PS 0-2) においては、イリノテカンやオキサリプラチンの導入は慎重に判断する。この考え方を受けて JCOG 大腸がんグループでは、この 70~74 歳の虚弱患者 (PS 2) および 75 歳以上の後期高齢者 (PS 0-2) を対象としたオキサリプラチン上乗せ治療の有効性を比較する第Ⅲ相試験 (JCOG1018) を展開している。なお、本臨床試験では、治療前に GA として VES-13 を全登録例で採録している。

### おわりに

高齢者を対象とした臨床研究のエビデンスは乏しく、様々な切り口でデータの蓄積が必要である。一方、各患者の治療方針の決定に際しては、限られた医療資源の有効活用のためにも包括的なリスク評価は重要である。これらを総合的に研究する geriatric oncology は、本邦独自の文化をも考慮する必要があり、医療・介護・コミュニティを含めた研究体制の構築が急務である。

### 文 献

- 1) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, *et al*: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* **39**(12): 850-858, 2009.
- 2) Rosati G and Bilancia D: Role of chemotherapy and novel biological agents in the treatment of elderly patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* **14**(12): 1812-1822, 2008.
- 3) 大腸癌研究会/編: 大腸癌治療ガイドライン. 医師用 2010 年版, 金原出版, 東京, 2010.
- 4) Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, *et al*: Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* **13**(2): 308-317, 2002.
- 5) Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, *et al*: Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* **21**(7): 1383-1389, 2003.
- 6) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al*: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* **350**(23): 2343-2351, 2004.
- 7) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, *et al*: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* **18**(16): 2938-2947, 2000.
- 8) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, *et al*: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **22**(1): 23-30, 2004.
- 9) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, *et al*: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* **21**(11): 2059-2069, 2003.
- 10) Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, *et al*: Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* **24**(25): 4085-4091, 2006.
- 11) Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, *et al*: Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* **25**(27): 4217-4223, 2007.
- 12) Arkenau HT, Graeven U, Kubicka S, *et al*: Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil/leucovorin or capecitabine in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* **7**(1): 60-64, 2008.
- 13) Figuer A, Perez-Staub N, Carola E, *et al*: FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTI-MOX1 study. *Cancer* **110**(12): 2666-2671, 2007.
- 14) Kozloff M, Sugrue MM, Berlin J, *et al*: Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the BRiTE Prospective Cohort Study. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium: abstr 454, 2008.
- 15) Kozloff MF, Sugrue MM, Purdie DM, *et al*: Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the BRiTE observational cohort study. *J Clin Oncol* **26**(15s): abstr 4026, 2008.
- 16) Sugrue MM, Kozloff M, Hainsworth J, *et al*: Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC: results from the BRiTE registry. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium: abstr 345, 2007.
- 17) McKibbin T, Frei CR, Greene RE, *et al*: Disparities in the use of chemotherapy and monoclonal antibody therapy for elderly advanced colorectal cancer patients in the community oncology setting. *Oncologist* **13**(8): 876-885, 2008.

## 高齢者膠芽腫患者に対するTemozolomide併用低分割放射線療法 (45Gy/15fr) の治療効果の検証

大野 誠, 宮北 康二, 小川 隆弘, 成田 善孝

国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科

【目的】 高齢者膠芽腫に対して、通常分割照射 (60Gy/30fr) と低分割照射 (40Gy/15fr) で生存期間に差がみられないこと)、Temozolomide (TMZ) 単独療法が放射線単独療法に劣らない事が示されているが、化学療法併用放射線治療の有効性は明らかではない。我々は75歳以上の膠芽腫患者に対してはTMZ併用45Gy/15frの低分割放射線療法を行ってきた。今回我々の治療効果を検証し高齢者膠芽腫患者に対する治療方針の検討を行った。

【対象と方法】 2005年6月から2012年12月まで当院にてTMZ併用放射線療法を行った膠芽腫129例中、75歳以上の低分割放射線療法を行った14例を対象とした。

【結果】 14例の生存期間中央値 (MST) は12.9ヶ月、無増悪生存期間中央値は9.9ヶ月であった。MSTはKPS 70以上 (8例) 18.1ヶ月、KPS 60以下 (6例) 12.4ヶ月とKPS 70以上で延長していた ( $p = 0.036$ )。MGMTプロモーター領域のメチル化の有無で有意差は認めなかった (メチル化例 (7例) 14.8ヶ月、非メチル化例 (6例) 17.2ヶ月  $p = 0.29$ )。TMZ維持療法施行回数の中央値は3回 (0-16回) で、増悪後の治療は全例best supportive careであった。TMZ維持療法中止理由はPS低下が10例 (71.4%)、画像上腫瘍増悪が4例 (28.6%) であった。Grade 3/4リンパ球減少を8例 (57.1%)、好中球減少を2例 (14.3%) に認めたが、肺炎などの重篤な有害事象は認めなかった。

【まとめ】 高齢者膠芽腫患者に対するTMZ併用低分割放射線療法で過去の報告と比較して予後が延長する可能性があり、特にPS良好例に対しては効果が期待できると考えられる。

Analysis of therapeutic strategy for elderly or low performance status patients with glioblastoma

大野 誠<sup>1</sup>、宮北 康二<sup>1</sup>、高橋 雅道<sup>1</sup>、小川 隆弘<sup>1</sup>、松下 裕子<sup>1</sup>、市村 幸一<sup>2</sup>、成田 善孝<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科、<sup>2</sup> 国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野

【背景】 膠芽腫において放射線テモゾロミド療法 (RT/TMZ) が標準治療であるが、高齢者および低 PS 例に対する RT/TMZ の適応は明らかでない。今回我々は高齢者および低 PS 例における RT/TMZ 療法の治療効果を検証し、治療適応の検討を行った。【対象と方法】 2005 年 1 月から 2013 年 5 月まで当院で RT/TMZ 療法を行った膠芽腫 117 例中、テント上でテモゾロミド維持療法回数不明の 109 例を対象とした。化学療法の適応は原則 KPS70 以上、TMZ 維持療法上限は 24 回とした。年齢 70 歳以下を成人、71 歳以上を高齢者、KPS70 以上を高 PS、KPS60 以下を低 PS と定義し、TMZ 維持療法回数、TMZ 終了理由を検討した。【結果】 TMZ 維持療法回数中央値は高 PS 成人 (N=64) 6 回、高 PS 高齢者 (N=17) 5 回であるのに対し、低 PS 成人 (N=17) 1 回、低 PS 高齢者 0 回であった。TMZ 終了理由は、高 PS 成人では PS 低下 10.9% (7/64 例)、画像上腫瘍増悪 65.6% (42/64 例)、高 PS 高齢者は 41.2% (7/17 例)、52.9% (9/17 例)、低 PS 成人は 52.9% (9/17 例)、41.2% (7/17 例)、低 PS 高齢者 81.8% (9/11 例)、18.2% (2/11 例) であった。高 PS 成人と高 PS 高齢者において維持療法を 7 回以上行えた割合と TMZ 終了理由は、MGMT promoter メチル化例では 62.5% (15/24 例)、PS 低下 29.2% (7/24 例)、画像上腫瘍増悪 45.8% (11/24 例) であったのに対し非メチル化例は 23.8% (10/42 例)、16.7% (7/42 例)、73.8% (31/42 例) であった。【まとめ】 PS 良好であれば高齢者でも TMZ 維持療法継続の可能性があるが、高 PS 成人と比較して PS 低下により終了となる例が多く、PS 維持の工夫が必要である。低 PS 高齢者では TMZ 維持療法継続が困難であり、TMZ の効果は明らかではない。PS 良好 MGMT メチル化例は約 60% で TMZ 維持療法を 7 サイクル以上継続でき RT/TMZ の効果が最も期待できる。PS 良好非 MGMT メチル化例では約 70% で TMZ 維持療法中に画像上増悪を来しメチル化例と比較して RT/TMZ の効果が少ない。

**Keyword: Glioblastoma, Elderly patient, Performance status**

# 胃 癌

## — 高齢者の胃癌治療 —

奥村 直樹 棚橋 利行 山口 和也 吉田 和弘

消化器外科 2014年8月 第37巻第9号 通巻第465号

へるす出版

# 胃 癌

## — 高齢者の胃癌治療 —

Treatment of gastric cancer for elderly patients

奥村 直樹\* 棚橋 利行\* 山口 和也\*\* 吉田 和弘\*\*\*  
 Naoki Okumura Toshiyuki Tanahashi Kazuya Yamaguchi Kazuhiro Yoshida

●要旨●人口の急激な高齢化に伴い、高齢胃癌患者数は今後も増加する。高齢であっても比較的長い余命が見込まれ、高齢というだけで生命予後の改善を期待できる治療を受ける機会を失うことがあってはならない。高齢者も非高齢者と同様に『胃癌治療ガイドライン』に沿った治療方針が適応となるが、高齢者は暦年齢が同じでも臓器機能の個体差が大きく、治療方針は臓器機能や身体の活動性、精神状態、社会的背景など総合的に判断されなければならない。手術治療は、根治術が望ましいが高侵襲は避けるべきである。周術期管理では肺合併症やせん妄など高齢者特有の合併症を熟知する必要がある。化学療法は、腎機能の顕著な低下に伴い薬物動態の変動に注意しながら慎重に投与されるべきである。

●key words : 高齢者胃癌, 周術期管理, 胃癌化学療法, 低侵襲手術, チーム医療

### はじめに

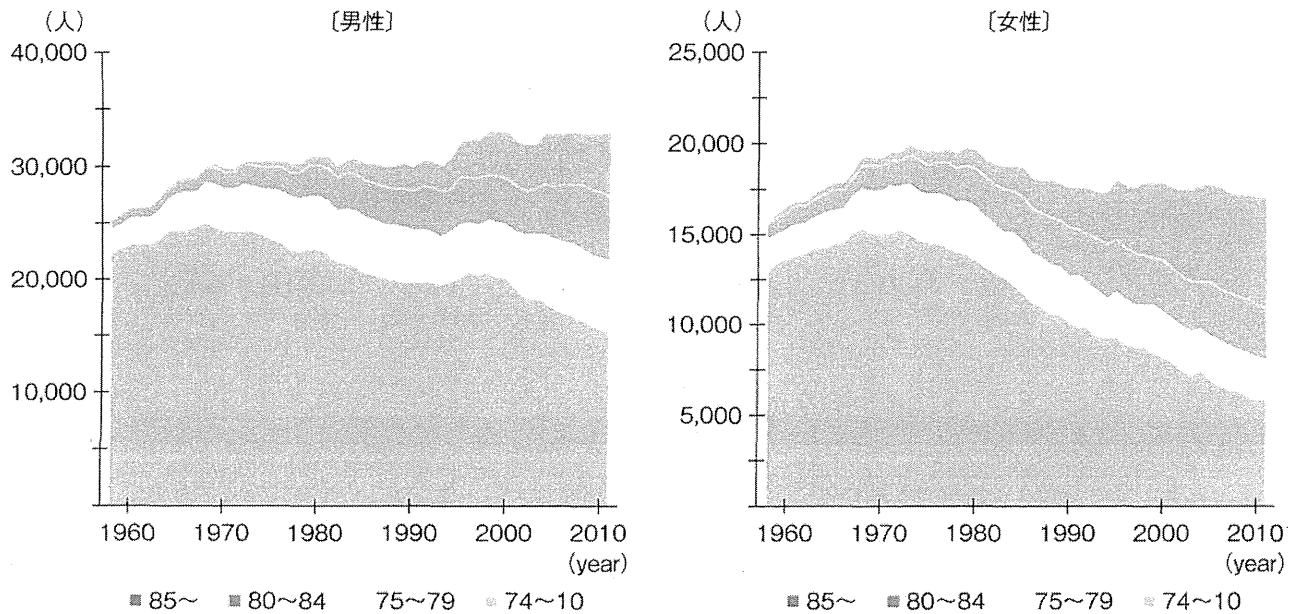
世界保健機関によると、2012年における日本人の男女合わせた平均寿命は84歳、60歳の平均余命は26歳でいずれも世界第1位であり<sup>1)</sup>、内閣府は、日本の高齢化率(65歳以上の人口の占める割合)が、現在の24%から、2060年には39.9%に上昇すると予測している<sup>2)</sup>。このような背景で胃癌の粗罹患数・死亡数は男性では増加傾向にあり(女性は横ばい)、年齢別の胃癌死亡数の推移(図1)をみると、若年者ほど減少が著明であり、今後は胃癌患者の急激な高齢化が進むと考えられ、2020年に新たに発生する胃癌患者の6割以上が70歳以上と推測されている<sup>3)</sup>(図2)。したがって、人口の超高齢化に伴い高齢胃癌患者数の増加は不可避であり、高齢者胃癌における癌治療は、これまで以上に重要となってくることは必然である。このような状況で『胃癌治療ガイドライン』<sup>4)</sup>をひもとくと、治療方針を決定する因子に年齢的な要素はいっさい含まれておらず、強いていえば、化学療法で記載されている“全身状態不良例”が年齢を考慮すべき事項

に該当する程度である(表1)。このようにガイドラインでも高齢者に対する指針は触れられておらず、他癌種と同様、高齢者胃癌治療のエビデンスはきわめて乏しく、実臨床ではまさに主治医の経験に頼る側面が大きい。そこで、本稿では高齢胃癌患者におけるベストプラクティスを概説する。

### 高齢者胃癌の特徴

高齢者の身体的特徴として、一般的に主要臓器機能は低下しており、薬物代謝能の低下や薬物動態の変化も認められる。また、栄養状態は不良で身体活動の著しい低下がみられる。精神的特徴として、せん妄やうつ状態の傾向が強く、患者を支える親族の関わりが重要となる。さらに、余命の短さからくる死生観の個人差は非常に大きく、繊細な精神的ケアが必要不可欠である(表2)。臨床病理学的因子に関して、当科における胃癌手術症例390例を解析した結果を表3に示す。男女比はほぼ1:1となり、非高齢者と比較して女性の割合が相対的に高くなる。早期癌で発見される機会が少ないため、全体に進行癌の割合が高い。また、発生部位は大半が体下部に発生し、同時性多発癌の傾向が高い。転移頻度は相対的に低い、分化型が多いため肝転移が多くみられる<sup>5)</sup>。その他の特徴として、高

\* 岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍外科学講座腫瘍外科  
 \*\* 同准教授 \*\*\* 同教授



〔独立行政法人国立がんセンターがん対策情報センターより引用・改変〕  
 図1 年齢階級別胃癌死亡数の推移（1958～2011年）

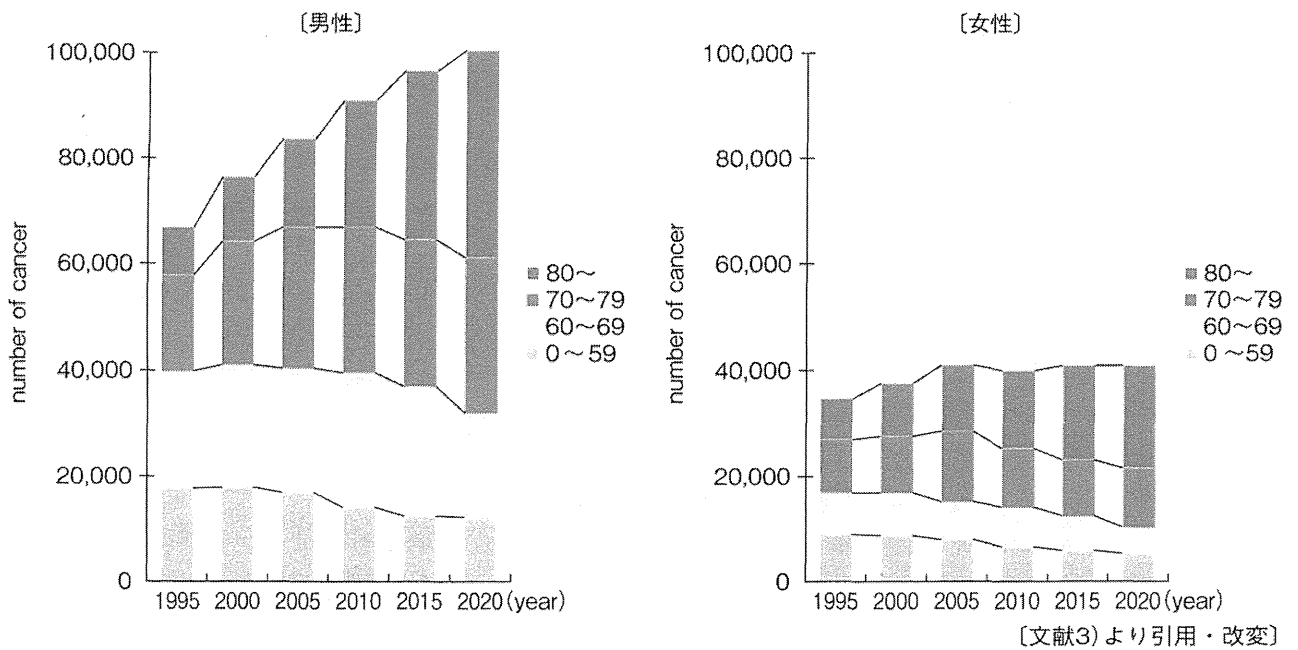


図2 将来の胃癌患者数の推移

表1 胃癌治療ガイドライン抜粋

④ 全身状態不良例に対する化学療法

PS3-4, あるいは高度の臓器障害のある患者は一般に適切な対処療法の適応であるが、あえて化学療法を行う場合はそのリスクについて十分な説明を行い同意を得る必要がある。化学療法により症状コントロールができない場合は抗癌剤治療を終了し、緩和ケアなどに切り替えるなど、適切な対応が必要である

下線部は高齢胃癌患者の特徴に当てはまり、この項目で表記されている“全身状態不良例”は年齢を考慮すべき事項に該当する



年齢胃癌患者は、併存症が多く他病死が増加するため、臨床試験の適応資格から除外される傾向にあり、第Ⅲ相無作為比較試験に基づく推奨度の高いエビデンスの確立が困難であることがあげられる。したがって、高齢胃癌患者における EBM の確率は超高齢化社会が差し迫っている日本において喫緊の課題である。

## 高齢者の定義と評価

臨床試験において、高齢者と非高齢者の区別は70歳、

表2 高齢癌患者の特徴

- ・身体的特徴
  - 主要臓器機能の低下
  - 薬物代謝能の低下および薬物動態の変化
  - 不良な栄養状態
  - 身体的活動性の低下
- ・精神的特徴
  - せん妄やうつ状態の傾向が強い
  - 家族構成の複雑化
  - 余命の短さからくる死生観の変化

75歳、80歳など区切りのよい暦年齢が用いられ、その設定に一律な定義はみられない。高齢者は同じ暦年齢でも臓器機能の個体差が大きい。したがって、暦年齢で定義するよりも、臓器機能からみた生物学的年齢で判断することが耐術性や化学療法の忍容性の的確な評価が可能となるであろう。しかし、高齢者の臓器機能や耐術性の評価は容易ではなく、今のところ適切な評価手段は確立されていない。そのなかで、高齢者総合機能評価 (CGA: comprehensive geriatric assessment) が注目を集めている<sup>6)</sup>。CGA は認知症や脳血管性障害を発症した脆弱な高齢者に対して行われる機能評価の総称であり、高齢者の日常生活動作機能を中心に身体・心理・社会状態を評価することにより、現在の生活での苦痛や不都合、将来の不安を探し出し、その原因を分析する老年医学のツールである (表4)。種々の因子からの客観的尺度を用いた包括的な機能評価は、治療方針や必要なサポートを行うための指標として有用であることが報告されている。この手法を高齢癌患者に応用する試みがなされており、Cancer-Specific Geriatric Assessment (CSGA) と

表3 高齢胃癌患者の臨床病理学的特徴 ( ) 内: %

| 臨床病理学的因子 |       | 高齢者 (≥80)       | 非高齢者 (80>)        |
|----------|-------|-----------------|-------------------|
| 症例数      |       | 41              | 349               |
| 年齢       |       | 83.1 (80~90)    | 66.1 (28~79)      |
| 性別       | 男性:女性 | 22 (54):19 (46) | 242 (69):107 (31) |
| 肉眼型分類    | 0型    | 12 (29)         | 191 (55)          |
|          | 1型    | 1 (2)           | 11 (3)            |
|          | 2型    | 8 (20)          | 33 (9)            |
|          | 3型    | 14 (34)         | 78 (22)           |
|          | 4型    | 6 (15)          | 29 (8)            |
|          | 5型    | 0               | 7 (2)             |
| 臨床病期     | I     | 16 (39)         | 188 (54)          |
|          | II    | 4 (10)          | 47 (14)           |
|          | III   | 10 (24)         | 80 (23)           |
|          | IV    | 11 (27)         | 34 (10)           |
| 原発占居部位   | U     | 3 (7)           | 80 (23)           |
|          | M     | 17 (41)         | 131 (38)          |
|          | L     | 21 (51)         | 138 (40)          |
| 壁進達度     | M     | 3 (7)           | 75 (21)           |
|          | SM    | 10 (24)         | 97 (28)           |
|          | MP    | 4 (10)          | 39 (11)           |
|          | SS    | 6 (15)          | 41 (12)           |
|          | SE    | 13 (32)         | 90 (26)           |
|          | SI    | 5 (12)          | 7 (2)             |
| 組織型      | 高分化型  | 10 (24)         | 100 (29)          |
|          | 中分化型  | 12 (29)         | 69 (20)           |
|          | 低分化型  | 19 (46)         | 113 (32)          |
|          | 印環細胞癌 | 0               | 39 (11)           |
|          | 粘液癌   | 0               | 10 (3)            |
|          | その他   | 0               | 18 (5)            |

表4 comprehensive geriatric assessment (CGA) で用いられる項目

|  |
|--|
| ・機能                                      |
| 一日常生活動作 (ADL)                            |
| 食事, 更衣, 排泄, 整容, 移動, 入浴                   |
| 一手段的日常生活動作 (IADL)                        |
| 乗り物の利用, 金銭管理, 服薬, 買い物, 食事の支度, 洗濯, 家事, 電話 |
| 一全身状態 (PS)                               |
| ・併存症                                     |
| 一合併症の数, 合併症の重症度                          |
| ・社会経済的問題                                 |
| 一生活状況, 介護者の有無, 収入, 交通機関へのアクセス            |
| ・老年症候群                                   |
| 一認知症, うつ病, せん妄, 転倒, 骨粗鬆症, 虐待, 自律性の喪失     |
| ・多剤投与                                    |
| 一投薬数, 薬物間相互作用                            |
| ・栄養                                      |
| 一栄養学的なリスク                                |

して、高齢癌患者の治療効果予測や安全性予測、さらには医師の治療決定の支援にも応用されつつある<sup>7)</sup>。具体的には、癌治療の阻害要因となる合併症や社会的支援不足、栄養不良などの問題をあらかじめ同定し、予防的な対応や、あらかじめ支援を導入するなどの対処をする試みが行われている<sup>8)</sup>。

## 高齢胃癌患者における治療指針

高齢者でも腫瘍は進行し、SM 癌は非高齢者と同じく3年で進行癌になるため、高齢であっても何らかの治療が考慮されるべきである。厚生労働省2012年簡易生命表によると<sup>9)</sup>、日本人の80歳の平均余命は男性で8.5年、女性で11.4年、85歳でも、男性で6.0年、女性8.1年と比較的長い余命が期待できる(表5)。それゆえに高齢者も適切な手術、化学療法により生存期間を改善することは可能であり、高齢というだけで、生命予後の改善を期待できる治療を受ける機会を失うことがあってはならない。基本的には、ガイドラインに沿って非高齢者と同様な治療方針が適応となるが、その反面、過大侵襲手術や有害事象に見合わない有益性の少ない化学療法は避けられなければならない。そのバランスの判断が重要となってくる。前述のとおり、ガイドラインには年齢的因子はなく、全身状態、臓器機能、社会的背景を考慮し総合的に判断することとなる。

表5 日本人の平均余命

| 年齢 | 男性    | 女性    |
|----|-------|-------|
| 70 | 15.11 | 19.31 |
| 75 | 11.57 | 15.16 |
| 80 | 8.48  | 11.36 |
| 85 | 6.00  | 8.07  |
| 90 | 4.16  | 5.46  |

## 高齢胃癌患者における手術療法

### 1. 手術の適応と安全性

周術期管理を行ううえで、高齢者の臓器機能の特徴を理解しなくてはならない。心機能は血圧調整能の低下があり、脱水などで虚血性心疾患や不整脈、脚ブロックが起こりやすい。呼吸機能では、肺のコンプライアンスの低下で努力性肺活量、1秒量の低下や機能的残気量の増加、無気肺、シャント率の増加で低酸素血症が生じやすい。嚥下反射や咳嗽反射の低下は誤嚥性肺炎の原因になる。腎機能は、尿細管萎縮などにより糸球体濾過率は減少している。また、電解質異常や耐糖能異常が生じやすく、周術期管理において細心の注意が必要である<sup>10)</sup>。幽門側胃切除術は、高齢者でも安全とする報告は多いが<sup>11)</sup>、胃全摘除術や他臓器合併切除術は耐術性の低下により術後合併症の率が高く、拡大手術や胃全摘除は適応を慎重に考慮することが望ましい。近年の胃癌に対する化学療法の進歩により、非高齢者では積極的に根治切除をめざし、化学療法との併用で予後の改善が期待される報告が散見されるが<sup>12)</sup>、高齢者ではたとえ根治切除であっても高侵襲手術を避け、バイパス術やステント留置など緩和的手術も考慮したより安全性を重視した治療を選択するべきである。

### 2. 低侵襲手術

低侵襲手術が肺合併症を低減することは多くの報告があり、高齢者で高頻度に認められる肺炎を低減できるため、低侵襲手術の有用性は高く、高齢者における腹腔鏡下胃切除は早期癌や幽門側胃切除において安全性が報告されている。Yasudaらは、呼吸器合併症の低減のみならず、低侵襲性による早期離床が、術後せん妄の減少に関与しており、高齢者における低侵襲手術の有用性を報告している<sup>13)</sup>。ただし、エビデンスの確立には至っておらず、『内視鏡外科診療ガイドライン』では、「高齢者に対する腹腔鏡手術の合併症の発生率は開腹手術と同等であり、高齢者も腹腔鏡手術の

適応となる」と記載されているのみである。もちろん、『胃癌治療ガイドライン』<sup>4)</sup>では、腹腔鏡下胃切除術そのものは、研究的治療の位置づけであり、現在進行中のJCOG0912試験（臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験）<sup>14)</sup>などのRCTの結果を待たなくてはならない。Kumagaiらは、高齢者胃癌の腹腔鏡下手術において術前血清アルブミン値が4.0以下、胆嚢同時切除、Roux-en-Y再建が重症な合併症の危険因子とあげているが<sup>15)</sup>、手術の安全性を予測する方法はまだ確立されておらず、適応は慎重にされなければならない。

### 3. ESD

手術の安全性はある程度担保されていても、合併症、偶発症がひとたび起これば、高齢者は非高齢者に比べて重症化する可能性はきわめて高く、著しいQOLの低下を招くこともあるため、より低侵襲性であるESD治療も選択肢として重要となる。ESDの安全性に関する報告は多く、いずれも非高齢者と同様な安全性が確保されており、ESDは高齢者においても推奨される治療といえる<sup>16)</sup>。しかし、追加切除の是非は議論を要する。前述のように、高齢者であっても癌の進行が緩徐であることはない。しかし、高齢者は他病死が増えることや過剰な侵襲を避ける傾向がみられ、非治療切除であっても追加切除（リンパ節郭清を伴う胃切除術）を行わずに、経過観察されていることも多い。しかし、後ろ向き検討ではあるが、非治療切除の場合、高齢者であっても積極的に根治的手術をすることが無再発生存期間と全生存を延長するとの報告がなされ<sup>17)</sup>、今後のさらなる検討が待たれる。

## 合併症

高齢者における特有の合併症として術後せん妄があげられる。せん妄の原因は多岐にわたるが、その1つとして術後疼痛があり、疼痛管理は非高齢者以上に重要と考えられる。また、長期臥床による筋力低下は、術後のADLの低下を引き起こし、さらなる入院期間の延長が余儀なくされる。手術侵襲そのものが相対的に過大となり、悪影響となることも考えられる。一般に、高齢者においてもっとも頻度の高い合併症は肺炎であり、術後合併症の発生率は10～30%程度と報告されている<sup>18)</sup>。また、高齢者は認知症の併存も多い。

認知症を有することのみでは手術阻害因子にはならないと報告されているが<sup>19)</sup>、術後せん妄を引き起こした場合の転倒による外傷や、カテーテル類の自己抜去（胃癌手術の場合、通常腹腔ドレーンは1～2本、硬膜外チューブ、末梢点滴ルート、場合によっては経鼻胃管が留置される）など医療事故の危険性に対する予防措置が重要と考えられる。人権に配慮して、いつ、どうやって、どれだけの期間拘束すべきかの判断基準には明確な指針はなく、患者個人の状態に応じて、抑制や徘徊予防策がとられているのが現状である。また、せん妄との鑑別として、もっとも困難なものは認知症であり、他の精神疾患との区別や薬物の影響など状況を的確に判断することが適切な対応につながると考えられる。

## 高齢胃癌患者における化学療法

### 1. 高齢者化学療法における問題点

非高齢者における化学療法は『胃癌治療ガイドライン』<sup>4)</sup>で適応や推奨される治療レジメンが明記されており、日常臨床ではいわゆる標準治療が行われている。これらの治療は第Ⅲ相無作為比較試験において治療効果が証明されたものであるが、併存症が多く他病死の可能性の高い高齢者は多くの臨床試験で適格条件外とされている（表6）。したがって、臨床試験から得られたエビデンスは、高齢者が対象となっておらず、高齢者にはこれらの標準治療が当てはまらない。しかしながら、年齢が1歳増えただけでその適用から除外されてしまうことは患者にとって不利益であり、高齢者であっても安全に投与が可能であれば非高齢者の標準治療は外挿されるべきとも考えられる。年齢制限のない臨床試験であればよいのかという議論もできるが、その場合多くの臨床医は、高齢者を意識的にあるいは無意識的に登録症例から除外するため、選択バイアスが否定できない。こうした背景のなか、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）においても実際に高齢胃癌患者を対象とした臨床試験を立ち上げている段階であるが課題は多い。高齢者における標準治療は何か、腎機能が低下しており通常量の抗癌剤が投与できない<sup>20)</sup>、比較試験の対象者が少ないなど、非高齢者の結果を外挿すべきか、高齢者を対象とした比較試験を行うべきかどうかなど、試験デザインから議論されている。

表6 胃癌化学療法における主な第Ⅲ相臨床試験と対象年齢

| 試験      | 対象               | 比較                                      | 対象年齢  |
|---------|------------------|---|-------|
| ACTS-GC | Stage II, Ⅲ根治切除後 | TS1vs. 手術単独                             | 20~80 |
| SPIRITS | 進行再発             | S-1vs. S-1+シスプラチン                       | 20~75 |
| START   | 進行再発             | S-1vs. S-1+ドセタキセル                       | 20~80 |
| SAMMIT  | 漿膜浸潤             | UFTvs. S-1±パクリタキセル                      | 20~80 |
| CLASSIC | Stage II, Ⅲ根治切除後 | カペシタビン+オキサリプラチン vs. 手術単独                | >18   |
| ToGA    | HER2陽性進行再発       | カペシタビン+シスプラチン vs. カペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブ | >18   |

表7 当科における80歳以上胃癌でのS-1投与状況

| 年齢 | 性別 | Stage | 体重減少率 (%) | Ccr (ml/min) | 投与量 (mg/day) | 用量減量の有無 | 継続期間 |
|----|----|-------|-----------|--------------|--------------|---------|------|
| 80 | M  | ⅡB    | 13.6      | 47.1         | 100          | なし      | 11カ月 |
| 80 | M  | ⅡB    | 17.9      | 36.1         | 100          | あり      | 12カ月 |
| 80 | M  | ⅢB    | 3.0       | 51.9         | 100          | あり      | 11カ月 |
| 80 | M  | ⅡB    | 9.5       | 51.3         | 100          | あり      | 11カ月 |
| 80 | F  | ⅢB    | 8.1       | 53.4         | 80           | なし      | 2カ月  |
| 80 | F  | ⅢC    | 11.9      | 67.1         | 100          | あり      | 3週   |
| 81 | F  | ⅢC    | 1.2       | 56.9         | 100          | なし      | 12カ月 |
| 82 | M  | ⅡB    | 7.7       | 38.1         | 80           | あり      | 12カ月 |
| 84 | M  | ⅡB    | 21.1      | 41.9         | 80           | なし      | 2週   |
| 87 | M  | ⅡA    | 4.7       | 28.8         | 50           | なし      | 3カ月  |

## 2. 化学療法の実際

高齢胃癌患者に対する実際の化学療法において、根治切除が施行された場合の術後補助化学療法では、ACTS-GC<sup>21)</sup>の結果を踏まえて、S-1の1年投与が推奨されるが、手術単独を標準治療とする施設も多い。ただし、胃癌に対する抗癌剤の生物学的効果は、年齢に依存せず、同等な抗腫瘍効果が認められるとすれば、有害事象対策を施し、安全性が担保されれば高齢者であっても抗癌剤の効果は十分に期待されるはずである。当科においては、80歳以上であっても、原則S-1投与を勧めているが、ECOG-Performance Status (PS) が2以上では投与を躊躇することもある。また、高齢者においては高頻度に腎機能が低下している。腎機能が低下するとS-1に含有されるフルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤であるギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制などの副作用が強く現れる可能性が高くなる。これが非高齢者以上に慎重な投与が求められる根拠である。当科の後ろ向きな検討では、80歳以上のS-1による補助化学療法の適応症例10例のクレアチニンクリアランス (Ccr) の平均は47.3ml/minで顕著な腎機能の低下が認められ、ほぼ1年完遂できた症例は6例で、そのうち4例は投与量が減量されて

いた(表7)。また、非高齢者においても体重減少はS-1の継続率を低下させる独立因子であることが報告されているが<sup>22)</sup>、高齢者の胃切除後の体重減少率は高く、補助化学療法の適応を躊躇させる一因となっている。その改善策として、手術期の栄養管理は重要である。栄養管理による体重減少の予防は術後合併症を減少させるばかりか、術後化学療法の継続率を上げることにより生存に寄与すると考えられる。

## 高齢胃癌患者における栄養管理

高齢者は術前より栄養障害を抱えていることが多く、担癌状態による栄養不良や胃切除後の体重減少、経口摂取不良によりさらなる栄養状態の悪化を招き、入院の長期化や合併症の増加につながる。そのため術前の栄養管理や術後の栄養管理が重要であることはいままでもなく、低栄養のみならず誤嚥性肺炎の予防にも経腸栄養の有用性が報告されており<sup>23)</sup>、とくに食事摂取量の減少が予測される胃全摘術後は腸瘻造設を躊躇してはならない。

## おわりに

統計的に高齢胃癌患者は増加することが自明であり、臨床の現場でもわれわれ消化器外科医は癌患者の高齢化を肌で実感している。高齢胃癌患者における特徴を理解し、病期、予後、臓器予備能、併存症、手術侵襲度、化学療法に伴う有害事象や患者のサポート態勢などのバランスを考慮した適切な治療選択が重要である。そのためには、医師のみならず薬剤師、看護師、医療ソーシャルワーカー、理学療法士が綿密なコミュニケーションをはかり、チーム医療を実践することが重要である。

## 文 献

- 1) <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688>.
- 2) <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2013/gaiyou/sl1.html>.
- 3) 科学技術振興機構研究開発戦略センター臨床医学ユニット：医療の俯瞰報告書：がん(主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん)について、2010.
- 4) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン(医師用2010年10月改訂)、第3版、金原出版、東京、2010.
- 5) Kim, K. H., Kim, M. C. and Jung, G. J. : Is the rate of postoperative complications following laparoscopy-assisted gastrectomy higher in elderly patients than in younger patients? *World J. Surg. Oncol.* 12 : 97, 2014.
- 6) 西永正典：総合機能評価(CGA)の臨床応用とその意義。日老医誌, 37 : 859~865, 2000.
- 7) McCleary, N. J., Wigler, D., Berry, D., Sato, K., Abrams, T., Chan, J., Enzinger, P., Ng, K., Wolpin, B., Schrag, D., Fuchs, C. S., Hurria, A. and Meyerhardt, J. A. : Feasibility of computer-based self-administered cancer-specific geriatric assessment in older patients with gastrointestinal malignancy. *Oncologist*, 18 : 64~72, 2013.
- 8) 小川朝生, 長島文夫, 濱口哲弥 : Cancer Specific Geriatric Assessment (CSGA) 日本語版の開発。日本大腸肛門病会誌, 66 : 288, 2013.
- 9) 厚生労働省：簡易生命表, 2012.  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life12/dl/life12-02.pdf>.
- 10) 松本淳, 梨本篤, 藪崎裕, 會澤雅樹 : 超高齢者に対する胃癌手術の問題点。外科, 76 : 497~503, 2014.
- 11) Katai, H., Sasako, M., Sano, T. and Fukagawa, T. : Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. *Surg. Oncol.* 13 : 235~238, 2004.
- 12) Yoshida, K., Yamaguchi, K., Okumura, N., Osada, S., Takahashi, T., Tanaka, Y., Tanabe, K. and Suzuki, T. : The roles of surgical oncologists in the new era : Minimally invasive surgery for early gastric cancer and adjuvant surgery for metastatic gastric cancer. *Pathobiology*, 78 : 343~352, 2011.
- 13) Yasuda, K., Sonoda, K., Shiroshita, H., Inomata, M., Shiraiishi, N. and Kitano, S. : Laparoscopically assisted distal gastrectomy for early gastric cancer in the elderly. *Br. J. Surg.* 91 : 1061~1065, 2004.
- 14) Nakamura, K., Katai, H., Mizusawa, J., Yoshikawa, T., Ando, M., Terashima, M., Ito, S., Takagi, M., Takagane, A., Ninomiya, M., Fukushima, N. and Sasako, M. : A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric Cancer (JCOG0912). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 43 : 324~327, 2013.
- 15) Kumagai, K., Hiki, N., Nunobe, S., Jiang, X., Kubota, T., Aikou, S., Tanimura, S., Sano, T. and Yamaguchi, T. : Potentially fatal complications for elderly patients after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Gastric Cancer*, 17 : 548~555, 2014.
- 16) Tokioka, S., Umegaki, E., Murano, M., Takeuchi, N., Takeuchi, T., Kawakami, K., Yoda, Y., Kojima, Y. and Higuchi, K. : Utility and problems of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 27 (Suppl. 3) : 63~69, 2012.
- 17) Kusano, C., Iwasaki, M., Kaltenbach, T., Conlin, A., Oda, I. and Gotoda, T. : Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer? Long-term comparative outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 106 : 1064~1069, 2011.
- 18) 安田篤, 今本治彦, 安田卓司, 新海政幸, 今野元博, 古河洋, 奥野清隆, 塩崎均 : 80歳以上の超高齢者に対する腹腔鏡補助下胃切除術の安全性と有用性の検討。日鏡外会誌, 18 : 657~664, 2013.
- 19) 北川雄一, 深田伸二, 川端康次, 藤城健, 安井章裕 : 認知症を有する高齢患者に対する全身麻酔下消化器外科手術。日臨外会誌, 66 : 2099~2102, 2005.
- 20) 山口和也, 吉田和弘, 長田真二, 高橋孝夫, 坂下文夫, 田中善宏, 荒木寛 : 胃癌。外科治療, 99 : 120~126, 2008.
- 21) Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A., Furukawa, H., Nakajima, T., Ohashi, Y., Imamura, H., Higashino, M., Yamamura, Y., Kurita, A., Arai, K. and Group A-G : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 357 : 1810~1820, 2007.
- 22) Aoyama, T., Yoshikawa, T., Shirai, J., Hayashi, T., Yamada, T., Tsuchida, K., Hasegawa, S., Cho, H., Yukawa, N., Oshima, T., Rino, Y., Masuda, M. and Tsuburaya, A. : Body weight loss after surgery is an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 20 : 2000~2006, 2013.
- 23) 杉本圭司, 田村茂行, 三木宏文, 竹野淳, 宇治公美子, 吉田敦子, 吉岡康多, 小林政義, 柳井亜矢子, 金村剛志, 中平伸, 鈴木玲, 中田健, 岡村修 : 高齢者胃全摘術後の経腸栄養。外科, 72 : 263~266, 2010.

# Anti-HER2 Therapy in Elderly Breast Cancer Patients

Masataka Sawaki\*

*Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan*

**Abstract:** Targeting anti-HER-2 therapy, trastuzumab, Lapatinib, T-DM1, and Pertuzumab is a standard therapy for HER-2-overexpressing breast cancer. But there are less data available related to anti-HER-2 therapy in elderly patients because they have been consistently underrepresented in clinical trials. Anti-HER-2 therapy among an elderly population was reviewed including approaches for making treatment effective.

**Keywords:** Anti-HER2 therapy, breast cancer, HER-2/*neu*, elderly.

## INTRODUCTION

The human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein is a unique and useful target for antibody therapy against breast cancers overexpressing the HER2/*neu* gene. HER-2 is overexpressed in 15-25% of human breast cancers [1-3] and correlates with a poor clinical prognosis [4-6]. Overexpression of HER-2 is also associated with potentially more aggressive tumors. It has been reported that as an anti-HER-2 targeting therapy, trastuzumab, Lapatinib, T-DM1, and Pertuzumab are the standard medical treatments for HER-2-overexpressing breast cancer. But there are less data related to anti-HER-2 therapy in elderly patients because they have been potentially underrepresented in clinical trials. Moreover, the life expectancy of breast cancer patients should be considered to determine appropriate treatments. To decision for making elderly patients, Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) is an important tool, which includes a multidisciplinary approach. Then, in a similar study, we focused on anti-HER-2 therapy among an elderly population and making key decisions for the treatment of elderly breast cancer patients.

## TRASTUZUMAB

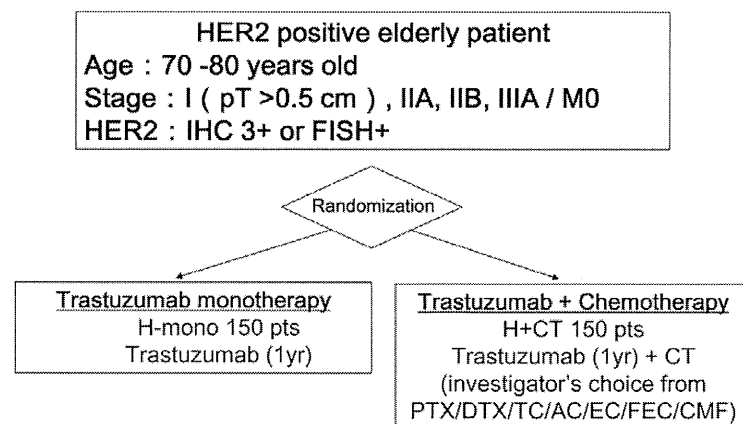
Trastuzumab with chemotherapy is a standard adjuvant therapy for HER-2 positive primary breast cancer [7-10]. However, trastuzumab treatment is also associated with cardiac dysfunction and congestive heart failure (CHF) [11-15]. Cardiac safety in the major adjuvant trials is shown in Table 1. The incidence of cardiac toxicity after a long-term assessment in the Herceptin adjuvant trial (HERA) was recently reported. In the trial, the incidence of discontinuation of trastuzumab because of cardiac disorders was low (5.1%), that of severe CHF was 0.8%, and that of confirmed significant LVEF decreases, was 3.6% [16]. In the pivotal studies [10, 17, 18], the cardiac event rate was the highest in the anthracycline-containing trastuzumab patients (1.9% - 3.8%)

and was the lowest in patients who had received the regimen of docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH) (0.4%) [10]. On the other hand, there have been less data available on trastuzumab treatment in elderly patients, because in these pivotal trials, all patients had received standard chemotherapy. In HERA [16] and NSABP B31 [18]/NCCTCN9831 [17] trials, only 16% was the proportion of patients over 60 years, over 70 years population was unknown. In the other major adjuvant trials, FINHER [19] trial and PACS04 [20] trial, patients over 65 years had been excluded. In elderly patients, cardiac toxicity associated with anthracycline-containing chemotherapy has been well known [21, 22]. Then, for the elderly population of HER-2 positive breast cancer patients, it is necessary to evaluate the incidence of adverse events, particularly cardio-toxicity after both anthracycline-containing chemotherapy and trastuzumab treatment. Recently, an extensive cohort study with patients over 65 years old has been reported [23]. Moreover, 2,203 patients who have been received trastuzumab, are reviewed in the study and the rate of CHF is 29.4% compared with 18.9% in non-trastuzumab users ( $P < 0.001$ ). Trastuzumab is more likely to be associated with CHF than non-trastuzumab treatment (hazard ratio [HR], 1.95; 95% CI, 1.75 to 2.17). Among trastuzumab-treated patients, older age (age > 80 years; HR, 1.53; 95% CI, 1.16 to 2.10), coronary artery disease (HR, 1.82; 95% CI, 1.34 to 2.48), hypertension (HR, 1.24; 95% CI, 1.02 to 1.50), and weekly trastuzumab administration (HR, 1.33; 95% CI, 1.05 to 1.68) are related to CHF. Hence, it is a new information regarding weekly trastuzumab administration compared to that of tri-weekly; it might be due to the serum concentration [24]. As for the treatment of CHF due to trastuzumab-induced cardio toxicity, it is reversible in most of the cases [25-29]. LVEF is improved after trastuzumab withdrawal and sometimes with or without the treatment of HF [25]. It is important to detect cardiac monitoring early because most of the cardiac events can be well managed in the outpatient unit [23]. Although the prediction of patients at risk for trastuzumab-induced cardio toxicity and the expectation of LVEF recovery have never been investigated, troponin 1 is found to be one of predictive risk factors for cardio toxicity, and patients with troponin 1 elevation are unlikely to recover from cardiac dysfunction despite the HF therapy [25].

\*Address correspondence to this author at the 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan; Tel: +81-52-762-6111, Fax: +81-52-764-2963; E-mail: [m-sawaki@aichi-cc.jp](mailto:m-sawaki@aichi-cc.jp)

**Table 1. Cardiac safety in the major adjuvant trials.**

| Trial           | ARM   | Proportion of Elderly Patients | Baseline LVEF (%) | CHF* (%)                  | Cardiac Death (n) |
|-----------------|---|--------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| HERA [16]       | H 1 Year  | >60y, 16%                      | ≥55               | 0.6                       | 0                 |
|                 | Nil   |                                |                   | 0                         | 1                 |
| NSABP B-31 [18] | AC→P  | >60y, 16%                      | ≥50               | 0.9                       | 1                 |
|                 | AC→PH   |                                |                   | 3.8                       | 0                 |
| N9831 [17]      | AC→P  | >60y, 16%                      | ≥50               | 0.2                       | 1                 |
|                 | AC→PH   |                                |                   | 2.5                       | 1                 |
| BCIRG 006 [10]  | AC→D  | No information                 | ≥50               | 0.4                       | 0                 |
|                 | AC→DH   |                                |                   | 1.9                       | 0                 |
|                 | D Carbo H                                       |                                |                   | 0.4                       | 0                 |
|                 | P; Paclitaxel<br>D; Docetaxel<br>H; trastuzumab |                                |                   | *Congestive Heart Failure |                   |

**Fig. (1).** Study Schema. Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a postoperative adjuvant therapy in HER2 positive elderly breast cancer patients: Randomized controlled trial (RESPECT [N-SAS BC07]).

HER2, human epidermal growth factor receptor type-2; IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence *in situ* hybridization; PTX, paclitaxel; DTX, docetaxel; AC, doxorubicin and cyclophosphamide; EC, Epirubicin and cyclophosphamide; CMF, cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil.

Trastuzumab has been indicated for HER2 positive patients according to the ASCO/CAP guideline [30, 31]. Especially for elderly patients, there is clinical importance to demonstrating the benefit of trastuzumab without toxicity induced by chemotherapy. In Japan, clinical positioning between trastuzumab monotherapy and a combination of trastuzumab and chemotherapy based on a randomized controlled trial have been investigated in women aged over 70 years with HER2-positive primary breast cancer [32] (Fig. 1). The hypothesis is that the trastuzumab monotherapy group is not significantly inferior to the trastuzumab and chemotherapy group with respect to disease-free survival, and superior in safety and health-related quality of life; these are registered as protocol ID: NCT01104935 for ClinicalTrials.gov. The significance of trastuzumab monotherapy and trastuzumab with endocrine therapy for elderly patients will be answered as a result of study.

## LAPATINIB

Lapatinib inhibits the tyrosine kinase activity of HER2. It has been approved with capecitabine in metastatic breast cancer patients with refractory to trastuzumab with chemotherapy [33]. But in the pivotal lapatinib study, no information is available with respect to elderly patients [33, 34]. In a similar study, it has been reported that NeoALTTO trial [34, 35] which aims to compare trastuzumab, lapatinib with trastuzumab and lapatinib as a dual targeting of HER2-positive tumors, has no patient over 60 years. Although in the trial subset analysis according to age (only as under or over 50 years) has recently reported [36], younger patients experienced significantly more rash as compared with older patients, and early rash (*i.e.* before starting paclitaxel) is independently associated with a higher incidence of pathological complete response (pCR), mainly in patients older than 50

years. The frequency and clinical precision of lapatinib-related rash may be dependent on age. In NSABP B-41 trial [37], no information is available with respect to elderly patients. The feasibility profile is good in general; the main adverse events are diarrhea and dermatologic symptoms, less toxic with heart. But long term cardiovascular toxicity remains unclear, in particular for elderly patients.

## PERTUZUMAB

Pertuzumab, an anti-HER2 humanized monoclonal antibody that inhibits receptor dimerization, has a mechanism of action that is complementary to that of trastuzumab. In the pivotal pertuzumab study, the combination of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel significantly prolonged progression-free survival without increasing cardiac toxic effects as compared with placebo plus trastuzumab plus docetaxel when used as the first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer [38]. But few information is available with respect to elderly patients including other trials [38-40]. In CLEOPATRA trial, recently a subset analysis was performed in 127 patients with over 65 years [41]. Patients in both age groups had progression-free survival benefit with treatment in the pertuzumab arm (<65 years: HR: 0.65; 95 % CI 0.53–0.80; ≥65 years: HR: 0.52; 95 % CI 0.31–0.86). As for adverse events in the trial, diarrhea, fatigue, asthenia, decreased appetite, vomiting, and dysgeusia were reported more frequently in patients 65 years of age or older compared with younger patients. On the other hand, neutropenia and febrile neutropenia were reported less frequently in the older age group. The efficacy and safety data reported in CLEOPATRA trial suggest that the combined use of pertuzumab, trastuzumab and docetaxel should not be limited according to age. In NeoSphere trial, which aims to inhibit ligand-dependent signaling between HER2 and HER3 in neoadjuvant setting, there is no information regarding the efficacy or safety of treatment in elderly patients, although upper age limit for inclusion is 80 years [39].

## T-DM1

Trastuzumab emtansine (T-DM1) is an antibody-drug conjugate incorporating the HER2 targeted antitumor properties of trastuzumab with the cytotoxic activity of the microtubule-inhibitory agent DM1. In the pivotal T-DM1 study, T-DM1 significantly prolonged progression-free and overall survival than lapatinib plus capecitabine with less toxicity in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxane [42]. But in the study, few information is available with respect to elderly patients, the benefit was less definitive among patients 75 years of age or older and those with non-visceral or non-measurable disease.

## DECISION TO TREAT FOR ELDERLY BREAST CANCER PATIENTS

Patients aged over 70 are commonly adopted as the threshold for elderly breast cancer. For elderly patients, an individual breast examination depends on medical indication, her will, and presumed life expectancy [43], then they should

not receive less effective treatment, only because of age. But it is difficult to make decision for the treatment of breast cancer. To decision for making elderly patients, comprehensive geriatric assessment (CGA) is an important tool which includes a multidisciplinary approach, although standardization of its style, is not confirmed. CGA is a tool for designing a cancer treatment plan based on the evaluation of vulnerability of elderly patients from various aspects. The contents of the CGA include physical function, comorbidity, cognitive function, psychological status, social support system, nutrition, and medication. CGA predicts adverse events of chemotherapy [44] and detects geriatric problems, leading to geriatric support and adequate treatment [45]. Several tools for CGA have been used to identify patients with a geriatric risk and to evaluate their prognostic value. Recently, two tools, which are G8 and Flemish version of the Triage Risk Screening Tool, are compared to identify patients with a geriatric risk and to evaluate their prognostic value for functional decline [46]. These tools are both simple and useful in an elderly population with cancer. A prospective study of the CGA in elderly breast cancer patients is required to respond to these problems.

## CONFLICT OF INTEREST

The author confirms that this article content has no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

## PATIENT CONSENT

Declared none.

## REFERENCES

- [1] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
- [2] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, *et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244:707- 12.
- [3] Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, *et al.* Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-56.
- [4] Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, *et al.* Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936-42.
- [5] Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers—a review. *Gene* 1995; 159: 19-27.
- [6] Press MF, Bernstein L, Thomas PA, *et al.* HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence *in situ* hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-904.
- [7] Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
- [8] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.



- [9] Smith I, Procter M, Gelber RD, *et al.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
- [10] Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
- [11] Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 Suppl 2: 58-66.
- [12] Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004; 13: 173-83.
- [13] Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, *et al.* Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3859-65.
- [14] Ishihara M, Mukai H, Nagai S, *et al.* Cardiac safety of trastuzumab as adjuvant treatment for Japanese patients with early breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 431-5.
- [15] Costa RB, Kurra G, Greenberg L, *et al.* Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 2153-60.
- [16] Procter M, Suter TM, de Azambuja E, *et al.* Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3422-8.
- [17] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, *et al.* Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1231-8.
- [18] Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, *et al.* Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3792-9.
- [19] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
- [20] Spielmann M, Roche H, Delozier T, *et al.* Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6129-34.
- [21] Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, *et al.* Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3808-15.
- [22] Du XL, Xia R, Liu CC, *et al.* Cardiac toxicity associated with anthracycline-containing chemotherapy in older women with breast cancer. *Cancer* 2009; 115: 5296-308.
- [23] Chavez-Macgregor M, Zhang N, Buchholz TA, *et al.* Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4222-8.
- [24] Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, *et al.* Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2162-71.
- [25] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, *et al.* Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3910-6.
- [26] Morris PG, Hudis CA. Trastuzumab-related cardiotoxicity following anthracycline-based adjuvant chemotherapy: how worried should we be? *J Clin Oncol* 2010; 28: 3407-10.
- [27] Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, *et al.* Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: Calling Into Question the Concept of Reversibility. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3525-33.
- [28] Ewer MS. Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820-6.
- [29] Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, *et al.* Long-Term Cardiac Tolerability of Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4107-15.
- [30] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.
- [31] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
- [32] Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, *et al.* Evaluation of Trastuzumab Without Chemotherapy as a Post-operative Adjuvant Therapy in HER2-positive Elderly Breast Cancer Patients: Randomized Controlled Trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 709-12.
- [33] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
- [34] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633-40.
- [35] de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1137-46.
- [36] Azim HA, Jr., Agbor-Tarh D, Bradbury I, *et al.* Pattern of Rash, Diarrhea, and Hepatic Toxicities Secondary to Lapatinib and Their Association With Age and Response to Neoadjuvant Therapy: Analysis From the NeoALTTO Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4504-11.
- [37] Puts MT, Tu HA, Tourangeau A, *et al.* Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2013.
- [38] Baselga J, Cortes J, Kim SB, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-19.
- [39] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
- [40] Swain SM, Kim S-B, 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; 14: 461-71.
- [41] Miles D, Baselga J, Amadori D, *et al.* Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 89-99.
- [42] Verma S, Miles D, Gianni L, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-91.
- [43] Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, *et al.* Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1101-15.
- [44] Hurria A, Togawa K, Mohile SG, *et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-65.
- [45] Kenis C, Bron D, Libert Y, *et al.* Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol* 2013; 24: 1306-12.
- [46] Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, *et al.* Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 19-26.

## 特集

## CGAを考慮した高齢者に対するがん治療の特性と適応

## 高齢者乳がん治療の 現状と課題\*

澤木正孝\*\*  
岩田広治\*\*

Key Words : breast cancer, elderly, treatment

### はじめに

日本乳癌学会による全国がん患者登録調査報告(2011年次症例)では, 70歳以上の高齢者は全体の23.2%を占める。高齢者乳がんの治療にあたり, 加齢による生理的变化の個人差や, 特に抗がん剤治療の臨床試験の対象とされることが少ないことにより, Evidence Based Medicineの観点から治療指針が不明確となっている。個々の症例における包括的な評価をした上で最適な治療を選択することが重要である。本項では高齢者乳がんに対する最新の乳がん治療の現状と課題について述べたい。

### 高齢者乳がんの特徴と 治療選択について

高齢者乳がんの特徴として, ホルモン受容体陽性例が多く, HER2陽性例が少ない, など生物学的に良好な性質を有していることがわかっている<sup>1)2)</sup>。組織型は粘液がん, アポクリンがん, 浸潤性小葉がんが多く, 逆に髄様がんが少ない<sup>2)</sup>。臨床経過として発見契機が腫瘍触知であることが多い, すなわち初発時の病期が比較的進行していること<sup>3)</sup>, 乳がん死亡率は他の年齢層と比較すると75歳以上の高齢者で最も高くなることも

報告されている<sup>4)</sup>。その原因として高齢者では自己検診を含む検診の機会が少ないこと, 気づいてから受診までの期間が長く乳がんに対する関心が若い世代より低いこと, 治療面では専門施設ですら高齢者では若年者に比べ低用量の化学療法が行われている<sup>5)</sup>, など十分な術後療法が施行されていないことが指摘されている<sup>4)6)</sup>。

高齢者では薬剤の代謝, 吸収, 分布, 排泄にかかわる生理的機能変化がみられるため, 実地臨床における判断は困難なことが多い。一方, 抗がん剤の第I相試験, 第II相試験で高齢者が含まれることが少ないため, Geriatric Oncology Consortium (USA)では高齢者を対象として第II相試験により薬物動態および有効性と安全性の評価を行うことを推奨している<sup>7)</sup>。また高齢者では個人差が大きいため, 治療方針の決定過程は複雑にならざるをえない。治療選択にあたり個々の身体機能, 併存症, 栄養状態, 精神状態, 社会背景などの科学的評価を行う高齢者総合的機能評価(comprehensive geriatric assessment; CGA)は有用であり, それは予後や副作用の予測の可能性もある<sup>8)</sup>(別項参照)。NCCNガイドライン<sup>9)</sup>では, まず高齢者に対して余命(ツールが参照されている<sup>10)</sup>)を予測, がん治療の意義を考慮した上で, 本人が意思決定できる能力を持ち合わせているかどうか判断し, 次にがん治療のゴールを設定, 抗がん剤治療とゴールが一致しているかを判断し, 最後に治

\* The current treatment for elderly patients with breast cancer.

\*\* Masataka SAWAKI, M.D., Ph.D. & Hiroji IWATA, M.D., Ph.D.: 愛知県がんセンター中央病院乳腺科(☎464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1); Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Aichi 464-8681, JAPAN

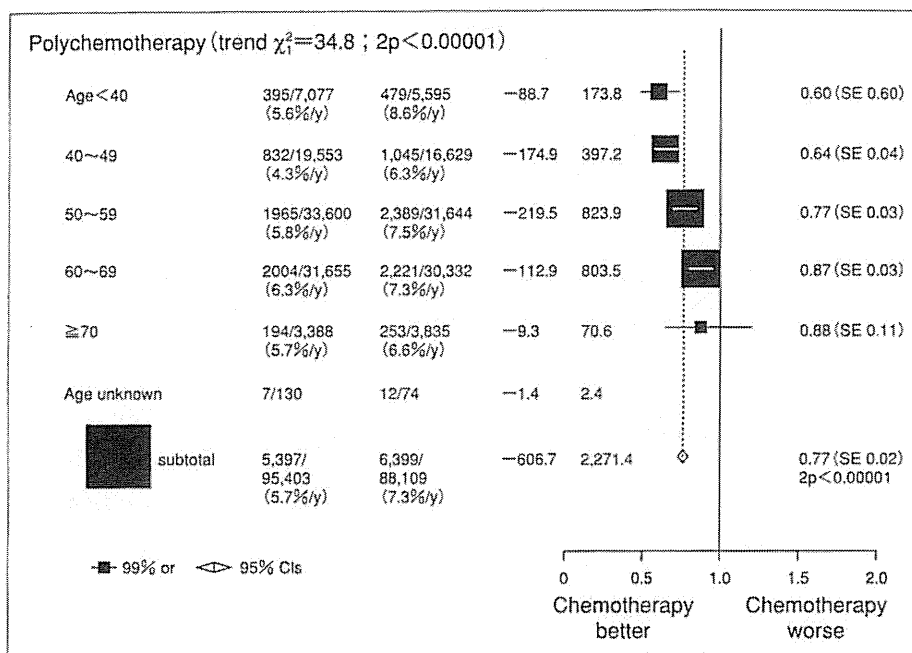


図1 EBCTCGによるメタアナリシス

Single-agent chemotherapy versus not and polychemotherapy versus not, by 10-year age groups : annual event rate ratios (treatment vs control) for recurrence and for breast cancer mortality<sup>12)</sup>. Recurrence.

療に対する個々の危険因子を検討するように勧められている。抗がん剤治療の危険因子を検討するにあたり、乳がんを含めた高齢者の前向き試験で、クレアチニン値やヘモグロビン値など血液検査に加え、身体機能、精神状態などを総合的にスコア化し、抗がん剤治療の副作用との関連予測が可能であった報告がなされ<sup>11)</sup>、現在、validation study (NCT01472094)が行われている。

### 高齢者乳がんの初期治療について

#### 1. 抗がん剤治療と分子標的治療

##### (1) 有効性

70歳以上の高齢者乳がん患者に対する術後薬物療法に関するデータは少ない。オックスフォードによる15年間のランダム化比較試験のメタアナリシスであるEBCTCGのoverview<sup>12)</sup>では、化学療法の有効性は年齢が高くなるにつれて徐々に低下し、70歳以上の患者に対する化学療法の意義は不明確となっている(図1)。高齢者ではランダム化比較試験で術後化学療法を受けた患者数が少ないことも原因である。

#### (2) 治療レジメン

##### 1) アントラサイクリン系薬剤

キードラッグであるアントラサイクリン系薬剤の使用は、蓄積性の心毒性が特徴であるが、その頻度は70歳以上で増加する<sup>13)</sup>。また高齢者の化学療法後では二次性白血病の頻度が高くなる報告<sup>14)</sup>もあり留意される。またアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による治療関連死亡率は65歳以上で有意に高い<sup>15)</sup>。

##### 2) タキサン系薬剤

US Oncology trialにおいて、TC(DTX/CPA)はAC(ADM/CPA)と比較し、無再発生存率、全生存率においていずれも優れ、それは65歳以上も同様であった<sup>16)</sup>。しかしTCでは発熱性好中球減少症が多く認められているため、高齢者では十分な注意が必要である。TCは、アントラサイクリン系薬剤の心毒性が懸念されるような場合に、標準治療の一つとなっている。

##### 3) CMF, カペシタビン

大規模比較試験(CALGB49907)では、65歳以上を対象にACまたはCMF(CPA/MTX/5FU)とカペ

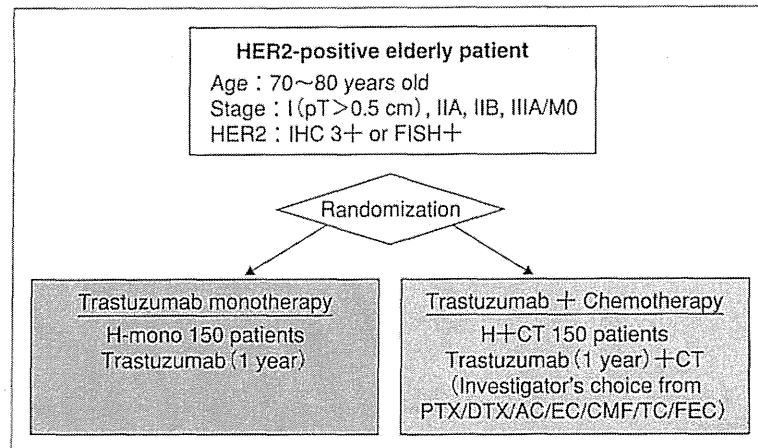


図2 試験スキーマ

HER2 : human epidermal growth factor receptor type-2, IHC : immunohistochemistry, FISH : fluorescence in situ hybridization, PTX : paclitaxel, DTX : docetaxel, AC : doxorubicin and cyclophosphamide, EC : epirubicin and cyclophosphamide, CMF : cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil, TC : docetaxel and cyclophosphamide, FEC : 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide  
(文献<sup>25)</sup>より引用)

シタピンを比較している<sup>17)</sup>。結果は無再発生存期間および生存期間においてAC/CMF群が優れていた。血液毒性ではカペシタピンが少なく、非血液毒性はACが最も少なかった。

#### 4) トラスツズマブ

HER2陽性であればトラスツズマブの有効性も高齢者に対して期待される。しかし経験は乏しいため注意深い心機能のモニタリングが必要とされる<sup>18)19)</sup>。66歳以上でトラスツズマブを投与された2,203人のコホート研究では、うっ血性心不全は、29.4%にみられ、トラスツズマブ非投与の患者に比べハザード比1.95(95%CI, 1.75~2.17)と高リスクであることが示された<sup>18)</sup>。トラスツズマブ投与の患者の中でのうっ血性心不全のリスク因子は、超高齢(>80)、冠動脈疾患、高血圧疾患の有無、パクリタキセル毎週投与法、であった。

大規模比較試験(NCCTG N9831)では、トラスツズマブの心毒性の危険因子として、高齢、降圧薬内服歴、投与開始時の心機能があげられている<sup>20)</sup>。心毒性の対処として、まずはトラスツズマブの治療を中止し、うっ血性心不全の治療を行う。トラスツズマブによる心毒性および回復の予測にトロポニンIが有用であるという報告

がある<sup>21)</sup>。アントラサイクリンを含まないレジメでは、TCH(DTX/CBDC/trastuzumab)が心毒性の少ないことで知られるが<sup>22)</sup>、TCと同様に高齢者の経験は少ないため慎重な配慮が必要である。

HER2陽性で低リスク、ホルモン受容体陽性、併存症やpreferenceにより化学療法を避けたい場合、化学療法を行わずにトラスツズマブだけでも投与する、という治療も選択肢としてはありうる<sup>23)24)</sup>。しかし化学療法を行わない場合のトラスツズマブ治療は検証されていないため、高齢者を含め、臨床試験を除いては許容されていない。現在進行中の高齢者に対する術後補助化学療法の臨床試験で、多くはACあるいはCMFを軸とし、より副作用の少ないとされる治療との比較が試みられている。現在日本では化学療法を避けトラスツズマブ単剤で治療効果が得られるかを検証すべく大規模なランダム化比較試験が行われている<sup>25)</sup>(図2, NCT01104935)。この試験では両群の有効性(無病生存期間)の比較のほか、心機能障害等の有害事象評価, CGA, 健康関連quality of life(QOL)調査, 認知機能, 医療経済等の比較が行われている。これらの比較検討により、化学療法およびトラスツズマブのQOL