

第4章 エビデンスが十分でない重要な臨床課題の検討

1. 高齢がん患者に根治治療は推奨されるか？
 外科治療 田中千恵、井上大輔
 放射線治療 室伏景子
 薬物療法（免疫療法を含む） 二宮貴一郎
2. GA/CGAは外科治療に有用か？： 井上大輔
 GA/CGAは放射線治療に有用か？： 室伏景子
3. PK/PDあるいは臨床研究結果に基づく抗がん薬の減量は推奨されるか？
 今村知世
4. 介護保険と医療保険の同時利用は可能か？
 高齢がん患者のがん治療にあたり介護保険制度下、介護サービスは推奨されるか？
 綿貫成明
5. 高齢患者のがん治療にあたって歯科口腔のケアは推奨されるか？
 上田倫弘 北海道がんセンター 口腔腫瘍外科（高齢者がん医療協議会委員）

文献検索と採択

検索データベース：PUBMED

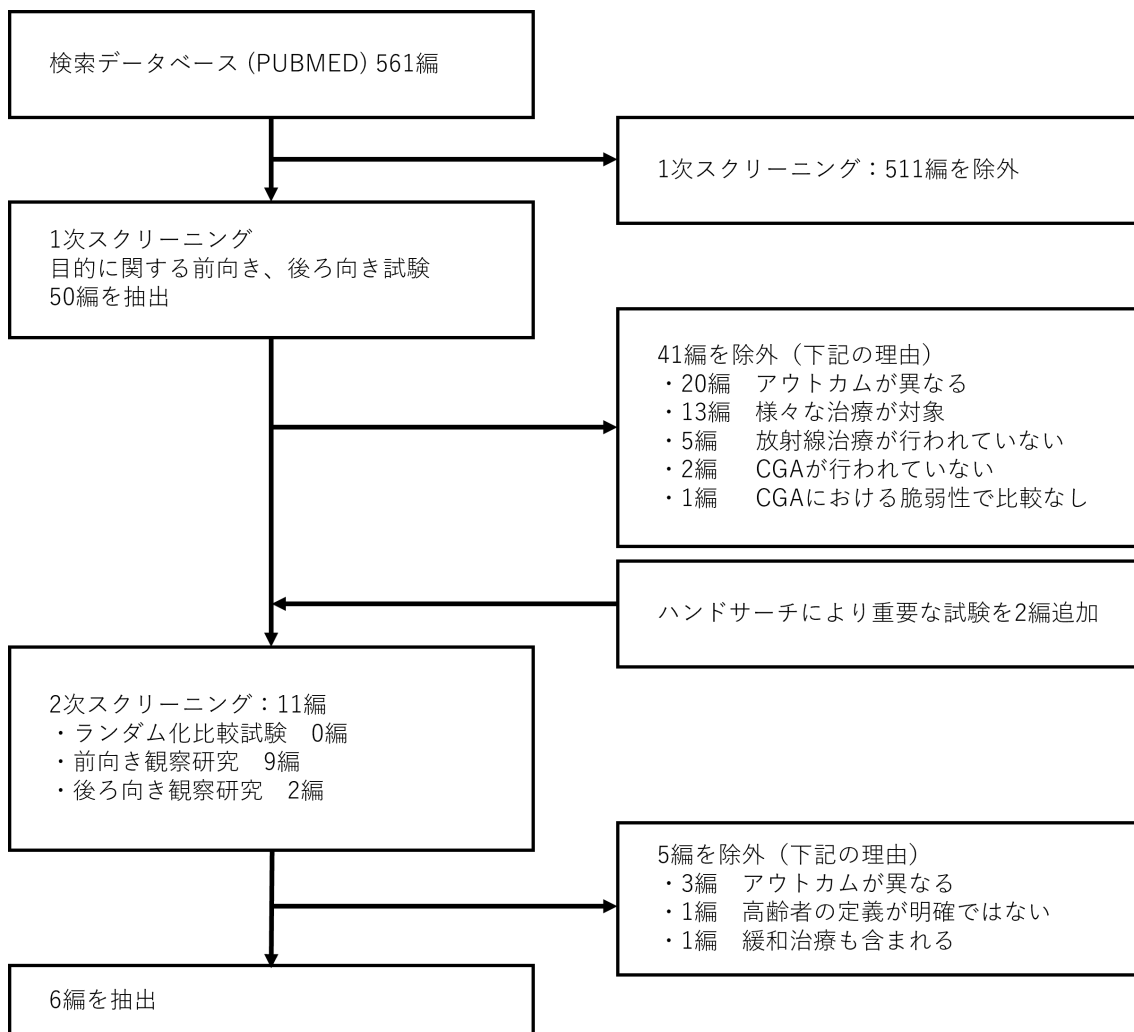
検索式（検索日：2021年8月9日）

#1	"Neoplasms/diagnosis"[Majr]
#2	"Vulnerable Populations"[Mesh] OR "Aged"[Mesh]
#3	"Geriatric Assessment"[Mesh]
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	(neoplasm*[TI] OR cancer*[TI] OR tumo*[TI] OR carcinoma*[TI]) AND (Assessment*[TI] OR Evaluation[TI]) AND (vulnerable[TI] OR aged[TI] OR elderly[TI] OR old[TI] OR geriatric*[TI])
#6	#4 OR #5
#7	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#8	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])
#9	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])

#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])
#11	#8 OR #9 OR #10
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))
#14	(#12 OR #13) NOT #11
#15	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))
#16	#15 NOT (#11 OR #14)

採択方法（文献検索フローチャート）

- 文献はランダム化比較試験，前向き試験を中心に臨床研究を抽出した。
- 重要な論文や学会報告については，ハンドサーチで採用した。



CQ

高齢がん患者に対する放射線治療を行う際に、高齢者機能評価（GA/CGA）を行うことは有用か？

ステートメント

放射線治療前の GA/CGA の結果に基づいて行う介入が、放射線治療による有害事象の発生頻度や重症度、放射線治療の完遂を改善することを模索した臨床試験は、現時点では行われていない。また、放射線治療前の GA/CGA を行うことは、放射線治療による有害事象の発生頻度や重症度、放射線治療の完遂を予測する上で有用か、現時点では不明である。

放射線治療は照射部位や線量、化学療法併用の有無などにより、放射線治療の有害事象発生率や重症度、完遂率は異なる。そのため、頭頸部癌や肺癌、食道癌など重篤な有害事象の発生や低い放射線治療完遂率が懸念される癌腫を対象として、放射線治療前の GA/CGA がこれらを予測するかを模索する臨床試験を行うことが望まれる。（Future Research Question）

本 CQ における PICO

Patient :	高齢がん患者
Intervention :	放射線治療開始前 GA/CGA を実施すること（それによる介入を含む）
Control :	放射線治療開始前に通常実施する評価，および放射線治療期間中，終了後の支持療法
Outcome :	放射線治療完遂率，有害事象

定性的システマティックレビュー

系統的文献検索において，高齢がん患者に対する放射線治療施行前に行われた GA/CGA と放射線治療完遂，有害事象との関連を検証した臨床試験は，前向き観察研究 4 編，後向き観察研究 2 編の計 6 編存在した（ランダム化比較試験は 0 編だった）。

1. 前向き観察研究

高齢がん患者に対する放射線治療完遂，放射線治療による有害事象発生の予測における GA/CGA の有用性に関して検討した前向き観察研究は 4 編あり，うち 1 編で有害事象発生予測に GA/CGA が有用であったと報告した。

75 歳以上の肺癌 85 症例のうち，CGA（機能評価，栄養状態，認知機能，精神状態，併存疾患，内服薬，社会的サポート，geriatric syndrome などを含む）評価により，Fit/Medium-fit と診断し化学放射線療法を施行した 54 症例に対して（Unfit と診断した 31 症例は Best supportive care を選択），CGA と有害事象発生の関連を検討した試験において，多変量解析で Grade 3-4 の有害事象発生と VES-13 には相関を認めたが（ $p = 0.017$ ，OR 3.99 (95% CI, 1.28-12.37)），CGA グループ（Fit/Medium-fit）には相関を認めなかった（ $p = 0.078$ ，OR 2.72 (95% CI, 0.89-8.26)）[1]。

70 歳以上の前立腺癌に対して根治的放射線治療（74.0 Gy/37 回または，57.0 Gy/19 回）を施行した 178 症例において，放射線治療前の CCI（Charlson Comorbidity Index），MNA（Mini Nutritional Assessment），PS，CGA needs（ADL 8 vs <8，IADL 6 vs <6，内服薬数 >9，介護施設に入居，6 か月以内の転倒あり）は，RTOG Grade 2-5 の急性期有害事象発生を予測しなかった（ $p = 0.106$ ，0.503，0.091，0.279）[2]。

70 歳以上の乳癌，直腸癌，頭頸部癌，前立腺癌，上部消化管腫瘍，婦人科癌，肺癌に対して根治的放射線治療を施行した 67 症例において，Grade 3 以上の急性期有害事象発生や予期しない入院の予測因子としての EFS（Edmonton Frail

Scale)の有用性を検討した。結果、Grade 3以上の急性期有害事象や予期しない入院の発生に関して、EFSは予測しなかった ($p = 0.35, 0.224$) [3]。

放射線治療単独または化学放射線療法を行った65歳以上の頭頸部癌28症例、肺癌18症例において、IADL、6か月以内の転倒、Frail indexは放射線治療の休止が3日を超えるpoor toleranceを予測しなかった ($p = 1.0, 0.22, 1.0$) [4]。

2. 後向き観察研究

高齢がん患者に対する放射線治療完遂、放射線治療による有害事象発生の予測におけるGA/CGAの有用性に関して検討した後ろ向き観察研究は2編あり、うち1編で有害事象発生予測にGA/CGAが有用であったと報告した。

65歳以上の肺癌に対して体幹部定位放射線治療を施行した44症例において、G8やCCIと放射線治療の完遂や急性期・晩期有害事象との相関を検討した。全例で照射休止や入院を認めず、照射完遂可能であったため、GAとの相関を検討できなかった。急性期・晩期有害事象の発生とCCIには相関を認めず、晩期有害事象の発生とG8に相関を認めた ($p = 0.0073$) [5]。

65歳以上の乳癌、肺癌、前立腺癌、頭頸部癌、直腸癌、食道癌に対して根治的放射線治療または術後放射線治療を施行した402症例に対して、G8やTime get up and go test (TGUGT)と放射線治療完遂やGrade 3以上の急性期有害事象発生の相関を検討した。放射線治療の完遂とG8、TGUGTは相関を認めず(単変量解析 $p = 0.5, OR 1.4$ (95% CI, 0.55-3.5), $p = 0.8, OR 1.2$ (95% CI, 0.38-3.7))、多変量解析も同様だった。Gr3以上の急性期有害事象発生とG8、TGUGTは、単変量解析ではG8では $p = 0.001, OR 2.8$ (95% CI, 1.5-5.0)と有意な相関を認めたが、多変量解析では相関せず、TGUGTでは、単変量解析 ($p = 0.1, OR 1.7$ (95% CI, 0.88-3.3))、多変量解析いずれも有意な相関を認めなかった[6]。

放射線治療前のGA/CGAの結果に基づき、介入を行うことで、放射線治療の有害事象の発生率や重症度、完遂率が改善するかを模索した臨床試験は、現時点ではなかった。また、放射線治療前のGA/CGAにおける‘脆弱性’と、放射線治療の有害事象の発生率や重症度、放射線治療の完遂率との関係を模索した試験は存在するがいまだ数は少ない。現時点では、放射線治療前のGA/CGAを行うことは、放射線治療による有害事象の発生頻度や重症度、放射線治療の完遂を予測する上で有用かは不明である。しかし、放射線治療による有害事象の発生や放射線治療未完遂は、照射部位や範囲、線量、化学療法併用の有無などに依存する。早期肺癌に対するSBRTでは高い完遂率を認め[5]、前立腺癌に対する根治照射では、急性期および晩期有害事象の発生率や重症度は若年者と比べ差はなく、いず

れも軽微であった[7, 8]. 一方, 頭頸部癌に対する根治的放射線治療では, 高齢者では若年者と比べて, 血液毒性や粘膜炎の発生頻度が高いと報告されている[9-11]. 肺癌に対する化学療法併用の根治的放射線治療でも同様に, 高齢者で血液毒性 (Grade 4 好中球減少: 82% (70 歳以上) vs. 58% (70 歳未満), $p < 0.01$, Grade 3/4 血小板減少: 36% vs. 21%, $p = 0.03$ [9], 好中球減少: 84% vs. 70%, $p < 0.02$, 血小板減少: 28% vs. 18%, $p = 0.03$ [10]) や症候性肺臓炎 (OR 1.24 per 10-year increase, $p = 0.09$) の発生頻度が高く[9, 10], また放射線治療の完遂率は低く (47% : 70 歳以上 vs. 57% : 70 歳未満, $p < 0.01$), 治療中死亡の頻度 (7.8% vs. 2.9%, $p < 0.01$) も高いと報告された[11]. 65 歳以上の乳癌, 肺癌, 前立腺癌, 頭頸部癌, 直腸癌, 食道癌に対して根治的放射線治療または術後放射線治療を施行した症例において, G8 や TGUGT と放射線治療完遂や Grade 3 以上の急性期有害事象発生の相関を検討した報告では, Grade 3 以上の急性期有害事象の発生は, 頭頸部癌, 食道癌で多く, 放射線治療の非完遂は頭頸部癌, 非小細胞肺癌, 食道癌で多く認めた[6]. そのため, 重篤な有害事象の発生や低い放射線治療完遂率が懸念される頭頸部癌や肺癌 (早期肺癌を除く), 食道癌などの癌腫を対象として, 放射線治療前の GA/CGA がこれらを予測するかを模索する臨床試験を行うことが望まれる.

参考文献

1. Antonio M, Saldana J, Linares J, et al. Geriatric assessment may help decision making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2017;118:639-47.
2. Osborne GEC, Appleyard SA, Gilbert DC, et al. Comprehensive geriatric assessment in men aged 70 years or older with localized prostate cancer undergoing radical radiotherapy. *Clin Oncol*. 2017;29:609-16.
3. Jeppesen SS, Matzen LE, Brink C, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on quality of life, overall survival, and unplanned admission in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2018;9:575-82.
4. VandeWalde NA, Deal AM, Comitz E, et al. Geriatric assessment as a predictor of tolerance, quality of life, and outcomes in older patients with head and neck cancers and lung cancers receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:850-7.
5. Cuccia F, Mortellaro G, Mazzola R, et al. Prognostic value of two geriatric screening tools in a cohort of older patients with early stage non-small cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2020;11:475-81.
6. Middelburg JG, Mast ME, Kroon MD, et al. Timed get up and go test and geriatric 8 scores and the association with (chemo-)radiation therapy noncompliance and acute toxicity in elderly cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:843-9.
7. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et al. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol*. 2005;76(1):27-34.
8. Okonogi N, Katoh H, Kawamura H, et al. Clinical outcomes of helical tomotherapy for super-elderly patients with localized and locally advanced prostate cancer: comparison with patients under 80 years of age. *J Radiat Res*. 2015 Nov;56(6):889-96.
9. Yuen AR, et al. Similar Outcome of Elderly Patients in Intergroup Trial 0096: Cisplatin, Etoposide, and Thoracic Radiotherapy Administered Once or Twice Daily in Limited Stage Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer*. 2000;89(9):1953-60.

10. Christodoulou M, et al. Compliance and Outcome of Elderly Patients Treated in the Concurrent Once-Daily Versus Twice-Daily Radiotherapy (CONVERT) Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):63-71.
11. Takigawa N, et al. Benefits and adverse events among elderly patients receiving concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Okayama Lung Cancer Study Group trial 0007. *J Thorac Oncol.* 2011;6(6):1087-91.

前向き研究 4 編

文献	患者数	対象患者	治療内容	CGA/GA	結果
Osborne GEC, et al. Clin Oncol 2017	178	70 歳以上 前立腺癌	放射線治療 (74 Gy/37 回, 57 Gy/19 回)	CCI, BMI, 内服状況はカルテから抽出. PS, VES-13, G8, ADL, IADL, MNA, SNI, 6 か月以内の転倒に関しては取得する	RTOG Grade 2-5 急性期有害事象の発生は, CCI, MNA, PS, CGA needs と相関なし (p = 0.106, 0.503, 0.091, 0.279)
VanderWalde NA, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016	46 (頭頸部癌 28, 肺癌 18)	65 歳以上 頭頸部癌, 肺癌	放射線治療単独/化学放射線療法	IADL, 6 か月以内の転倒, Frail index	放射線治療の poor tolerance は, IADL, 6 か月以内の転倒, Frail index と相関なし (p = 1.0, 0.22, 1.0) Gra3-4 有害事象の発生は, Fit と Medium-fit で有意差なし (p = 0.078, OR 2.72 (95% CI, 0.89, 8.26). VES-13 とは相関あり (p = 0.017, OR 3.99, 95% CI, 1.28, 12.37)
Antonio M, et al. Br J Cancer 2018	85 例のうち, Fit/Medium-fit 54 例が対象	75 歳以上 肺癌	化学放射線療法 (plutonium-based, 60-66 Gy)	VES-13	
Jeppen SS, et al. J Geriatr Oncol 2018	67	70 歳以上 乳癌, 直腸癌, 頭頸部癌, 前立腺癌, 上部消化管腫瘍, 婦人科癌, 肺癌他	根治的放射線治療	EFS	Gr3 以上の有害事象発生と EFS に相関なし (p = 0.35). 予期しない入院と EFS に相関なし (p = 0.224).

後ろ向き研究 2 編

文献	患者数	対象患者	治療内容	CGA/GA	結果
Cuccia F, et al. J Geriatr Oncol 2020	44	65 歳以上 肺癌	体幹部定位放射線治療	G8, CCI	全例で照射休止や入院がなく, 照射完遂可能だった(有意差検定できず). 急性期・晩期有害事象の発生と CCI は相関なし(p 値記載なし). 晩期有害事象の発生と G8 に相関あり(p = 0.0073). Gr3 以上の急性期有害事象発生と G8, TGUGT は多変量解析で相関なし(詳細な p 値などの記載なし. 単変量解析では, G8 では p = 0.001, OR 2.8, 95% CI, 1.5-5.0, TGUGT では p = 0.1, OR 1.7, 95% CI, 0.88-3.3). 放射線治療完遂と G8, TGUGT は相関なし(単変量解析 p = 0.5, OR 1.4, 95% CI, 0.55-3.5, p = 0.8, OR 1.2, 95% CI, 0.38-3.7). 多変量解析結果は詳細な記載ないが, 有意差なし
Middelburg JG, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016	402	65 歳以上 乳癌, 肺癌, 前立腺癌, 頭頸部癌, 直腸癌, 食道癌	根治的放射線治療, 術後放射線治療	G8, Time get up and go test	