

## 1. 高齢がん患者における高齢者機能評価(GAもしくはCGA)

### スコープ

高齢がん患者には、潜在的に複数の課題が指摘されているが、日常的な診療内ではそれを十分に拾い上げることが困難とされる。高齢者機能評価(Geriatric Assessment; GA もしくは Comprehensive Geriatric Assessment; CGA)を行うことで問題点を見極め、それらに介入を行うことでアウトカムの改善につながることが期待される。

本ガイドラインでは、高齢がん患者に対する治療介入(薬物療法, 外科治療, 根治的放射線治療)に際して高齢者機能評価(GA/CGA)を用いることによりもたらされるアウトカムについて、現時点で収集可能なエビデンスをもとに評価し、高齢者機能評価(GA/CGA)の有用性について検討した。

### 文献検索と採択

検索データベース:PUBMED

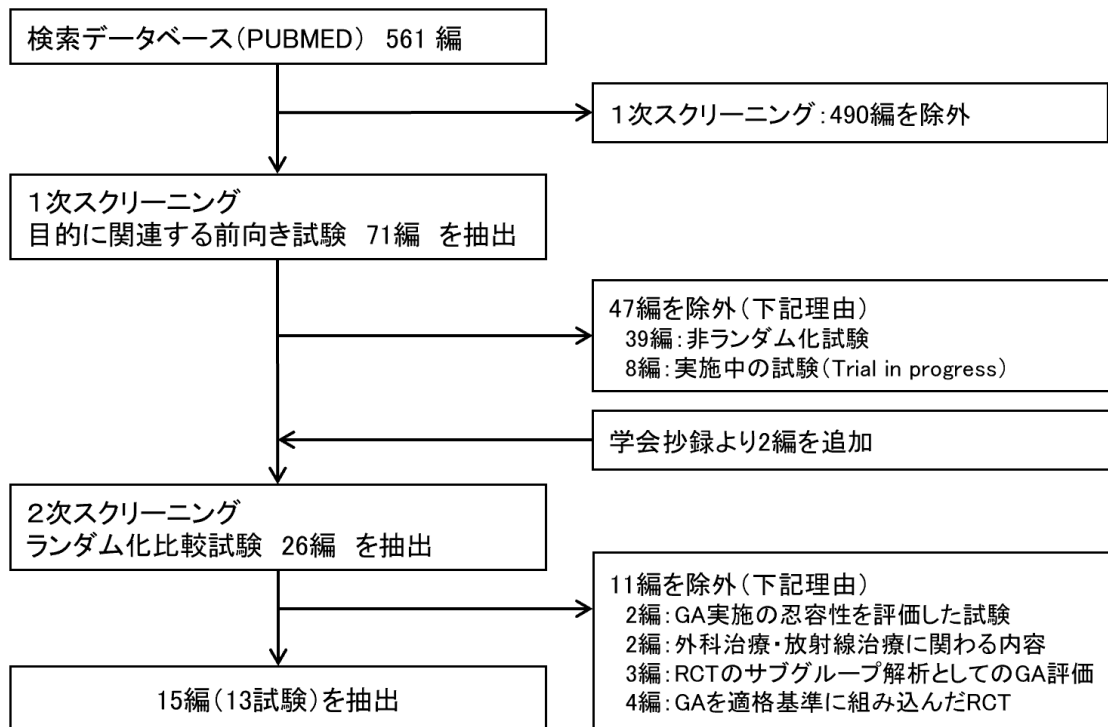
検索式(検索日:2021年8月9日)

#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

#### 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を中心に臨床研究を抽出し、エビデンス評価を実施した。
- 論文化されていない重要な学会報告については、ハンドサーチで採用した。



<b>CQ1.</b>
高齢がん患者に対する治療(薬物療法)に際して、高齢者機能評価(GA/CGA)を行うことは推奨されるか？
<b>推 奨</b>
高齢者機能評価(GA/CGA)を行うよう提案する。 〔推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:B, 合意率:73%〕

### 本 CQ における PICO

Patient:	高齢がん患者(主に進行期)
Intervention:	薬物療法の際に GA/CGA を実施すること(それによる介入を含む)
Control:	薬物療法の際に通常実施する支持療法
Outcome:	生存効果, 有害事象, Quality of Life(QOL), その他

### エビデンス総合評価(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、CQ に該当するランダム化比較試験を主に評価し、15 編(13 試験)を採用した。一部の試験では、1. GA/CGA によって薬物療法を選択する(1 試験が該当)、2. GA/CGA を行ったうえでランダム化を行い介入もしくは通常治療を実施する(3 試験が該当)、と本 CQ と合致しない試験が含まれていた。前者 1.は本 CQ に合致しないため評価から除外した。なお、薬物療法は主に化学療法(細胞傷害性抗癌薬)であった。採用文献において実施された GA/CGA 評価の内容を表1に示す。

薬物療法に際して GA/CGA を用いた介入を行うことで、下記のアウトカムが示されている。

- ① 生存効果に与える影響は低い(エビデンスの強さ:B)。
- ② 化学療法の有害事象を軽減させる(エビデンスの強さ:B)。
- ③ 健康関連 QOL を改善もしくは維持させる傾向にある(エビデンスの強さ:C)。

なお、害のアウトカムとして GA/CGA 評価は侵襲性が低いため患者に明らかな不利益は生じえない(時間的拘束や精神・心理的負担は伴う可能性はある)。しかし、GA/CGA 評価に時間(40~60 分、ツールによって異なる)を要することから、通常診療を越えて評価者などの人的ソースが必要となる。

また、高齢者総合的機能評価の実施における診療報酬が低い(入院中に 1 回限り算定:100 点)、老年医が常駐している施設が少ない、などの問題点も挙げられる。

## エビデンス評価の詳細(アウトカム別)

### ① 生存効果(エビデンスの強さ:B)

副次的評価もしくは探索的検討として、生存効果を評価したランダム化比較試験は 5 編該当した。65 歳以上の米国退役軍人を対象として行われた試験[1]のサブグループ解析として、フレイル(定義した項目の 2 つ以上の老年的問題点を有する)担がん患者 99 例の結果が報告されている。本試験は、入院時の病棟を老年病棟(老年医学的評価と管理)で加療する群と一般病棟で加療する群、外来移行時の経過観察を老年病外来で行う群と一般外来で行う群に 2×2 の 4 群で割り付けられた。1 年生存率において、4 群で明らかな違いは認められなかった[2]。ただし、同試験において化学療法など治療介入の詳細は報告されていない。70 歳以上の進行固形がん患者 96 例を対象として、治療前に G8 スクリーニングを実施し 14 点以下であれば CGA 評価及びそれに基づく介入を行う群と通常治療群を比較する試験が行われた。探索的検討である生存期間は、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)において差を認めなかった(adjusted OS-HR: 1.24, 95%CI: 0.68~2.24)[3]。70 歳以上の化学療法を予定している大腸がん患者 142 例を対象として、CGA を実施し介入を提供する群と通常治療群を比較した試験(GERICO 試験)では、無病生存期間(DFS)、PFS、OS のいずれにおいても両群間で差を認めなかった(大腸がん関連 HR: 0.98, 95%CI: 0.56~1.72)[4]。70 歳以上で GA 項目の 1 つ以上の問題を有する根治不能Ⅲ-Ⅳ期がん患者対象として、GA 結果と推奨する介入を主治医に提示する群と GA 結果を提示しない群を比較するクラスターランダム化試験(GAP70+試験)が行われた。41 施設で 718 例の患者が登録され、副次的評価項目である 6 カ月生存率は、72% vs 75% ( $P=0.38$ )と両群間で差を認めず、施設間を調整した 1 年時 OS でも差を認めなかった(adjusted OS-HR 1.05, 95%CI: 0.85~1.29)[5]。65 歳以上の固形がん患者で化学療法開始予定の患者 613 例を対象として全例に GA を実施したのちに、GA に基づく治療介入を行う群と通常治療群を 2:1 でランダム化比較する試験(GAIN 試験)が行われた。探索的検討である生存期間は、6 カ月生存率で 84% vs 83%、12 カ月生存率で 66% vs 64%であり、両群間で差を認めなかった( $P=0.55$ , log-rank test)[6]。

以上より、生存効果のアウトカムを評価した試験は 5 編認められたが、いずれの試験でも GA/CGA 及びその介入を実施することで生存効果を延長もしくは短縮させる明らかな結果は現時点で示されていない。5 編中 2 編において症例数が 100 例以下と十分な検出力を有していない探索的検討であること、それぞれの試験における非直接性にいくつかの問題を有していること、などから同アウトカムのエビデンスの強さを C と評価した。

なお、GA/CGA に基づく薬物療法の選択を行った下記の試験は、本 CQ に該当しないと考えられ評価から除外した。ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 試験は、70 歳以上のⅣ期非小細胞肺癌患者 449 例を対象として、CGA に基づいて 3 段階(fit/vulnerable/frail)に分類し化学療法レジメンを決定する試験治療群と、暦年齢( $\leq 75$  歳,  $> 75$  歳)および PS( $\leq 1$ , 2)で化学療法レジメンを決定する標準治療群を比較する第Ⅲ相試験であった。主要評価項目である治療成功期間(treatment failure free survival: TFFS)は、HR 0.91(中央値 3.1 カ月 vs 3.2 カ月、

95%CI:0.76~1.1,  $P=0.32$ )と有意差を認めなかった。また、OS においても両群間で差を認めなかった(中央値 6.1 カ月 vs 6.4 カ月, HR 0.92, 95%CI:0.79~1.1)[7]。

## ② 治療の有害事象(エビデンスの強さ:B)

化学療法による有害事象を主要評価項目として実施された試験は 2 編であった。上述した GAP70+試験では、化学療法における Grade3 以上の有害事象の頻度が評価された。Grade3 以上の有害事象の頻度は、51% vs 71% (adjusted RR 0.74, 95%CI:0.64~0.86,  $P=0.0001$ ) であり、GA 結果と推奨する介入を主治医に提示することで有意に化学療法による有害事象を軽減させた。なお、治療開始時の化学療法の用量調整は、GA 介入群で多く行われていた (48.7% vs 35.0%)[5]。上述した GAIN 試験において、Grade3 以上の有害事象の頻度は、50.5% vs 60.6% (減少率:10.1%, 95%CI:1.5~18.2%,  $P=0.02$ ) であり、GA に基づく治療介入により有意に化学療法による有害事象を軽減させた[6]。なお、治療開始時の化学療法の用量調整は、GA 介入群で多く行われている傾向にあった(54.2% vs 46.8%,  $P=0.08$ )。

副次的評価として、有害事象を評価したランダム化比較試験は 3 編該当した。Ⅲ-Ⅳ期の固形がん患者 71 例に対し GA を実施し介入を提供する群と通常治療群を比較する試験が行われた。Grade 3 以上の有害事象の頻度は、57% vs 61% ( $P=0.74$ )と差を認めなかった。なお本試験においては、IADL 障害の頻度、CARG スコアがともに高い患者が介入群に有意に偏っていた[8]。70 歳以上の進行固形がん患者 96 例を対象として、治療前に G8 スクリーニングを実施し 14 点以下であれば CGA 評価及びそれに基づく介入を行う群(介入群)と通常治療群を比較した試験では、Grade 3 以上の有害事象の頻度は 20% vs 38% ( $P=0.55$ )と介入群で少ない傾向がみられた[3]。上述した GERICO 試験では、重篤な有害事象の頻度は 28% vs 39% ( $P=0.156$ )と介入群で少ない傾向がみられた[4]。

以上より、治療(化学療法)の有害事象のアウトカムを評価した試験は 5 編認められた。そのうち 2 編は、主要評価項目として“Grade 3 以上の有害事象”を設定し、どちらの試験においても GA/CGA を用いた介入により有害事象を有意に軽減することが示された。ただし問題点として、GA/CGA 評価後の具体的な介入方法や治療の用量調整などが明確でないこと、有害事象として何が軽減されたかなどアウトカムの詳細の報告が少ないこと、などが挙げられる。その他 3 編は、いずれも少規模の比較試験で有意差を認めないものの有害事象を軽減する傾向にあり、全 5 編において同アウトカムに対して非一貫性は認められなかった。そのため、同アウトカムのエビデンスの強さを B と評価した。

## ③ Quality of Life(エビデンスの強さ:C)

Quality of Life(QOL)を主要評価項目として行われた試験は 2 編であった。70 歳以上で全身療法施行前の固形がん患者(DLBCL 含む)154 例を対象として、CGA 評価及びそれに基づく介入を行う群(介入群)と通常治療群を比較する試験(INTEGERATE 試験)が行われた。主要評価項目である Elderly Functional Index(ELFI)を用いた健康関連 QOL スコア(平均値)

は、12 週時点で 71.4 vs 60.3 (差 11.1, 95%CI: 3.5~18.7), 18 週時点で 72.0 vs 58.7 (差 13.4, 95%CI: 5.5~21.2), 24 週時点で 73.1 vs 64.6 (差 8.5, 95%CI: 0.5~16.5) であり、介入群において健康関連 QOL が高く維持されていた。ただし、登録時(0 週時点)の健康関連 QOL スコアも、介入群のほうが高かった(平均値 79.2 vs 73.4) [9]。70 歳以上で化学療法施行予定のがん患者 351 例を対象として、CGA 評価及びそれに基づく介入および老年医によるフォローアップを行う群(介入群)と通常治療群を比較する試験(5C 試験)が行われた。主要評価項目である EORTC QLQ-C30 による 12 カ月間の健康関連 QOL スコア(治療法および施設で調整した推定平均値との差)は、介入群で +0.45 (95%CI: -3.42~4.32), 通常治療群で +0.71 (95%CI: -3.19~4.61) であり、明らかな差を認めなかった [10]。

副次的評価もしくは探索的検討として、QOL を評価したランダム化比較試験は 4 編該当した。上述した 65 歳以上のフレイル(定義した項目の 2 つ以上の老年的問題点を有する)米国退役軍人がん患者を対象として、入院時に老年病棟(老年医学的評価と管理)で加療する群と一般病棟で加療する群を比較した試験において、退院時および 12 カ月後の SF-36 を用いた健康関連 QOL スコアは、いくつかの項目において老年病棟群でより高く、特に“疼痛”の改善を認めた [2]。70 歳以上で化学療法施行予定の II-IV 期固形がん患者 61 例を対象として、GA 評価及びそれに基づく介入を行う群(介入群)と通常治療群を比較する試験が行われた。EORTC QLQ-C30 による健康関連 QOL スコア(平均値, 登録時からの差)は、3 カ月時点において介入群で -2.08, 通常治療群で -6.50 であった [11]。また、同試験における EQ-5D-3L 質問票を用いた健康関連 QOL インデックス(中央値)は、3 カ月時点において介入群で 0.82, 通常治療群で 0.78 であり、介入群のほうが QOL を維持する傾向にあった [12]。70 歳以上で GA 項目の 1 つ以上の問題を有する進行固形がん/悪性リンパ腫患者対象として、GA 結果と推奨する介入を主治医に提示する群と GA 結果を提示しない群を比較するクラスターランダム化試験(COACH 試験)が行われた。31 施設で 541 例の患者が登録され、FACT による 6 カ月間の健康関連 QOL スコアは、両群間で差を認めなかった(差 [標準誤差], -0.23 [1.03],  $P=0.82$ ) [13]。

以上より、QOL のアウトカムを評価した試験は 6 編認められた。そのうち 2 編は、主要評価項目として健康関連 QOL の変化の差を評価したが、いずれの試験も評価に問題を有しており CGA を用いた介入により健康関連 QOL を明らかに改善させたとは言えない。しかしながら、その他 4 編の結果では、GA/CGA を用いた介入群において健康関連 QOL を改善もしくは維持させた結果が示されており、一方で GA/CGA を用いた介入群において健康関連 QOL を明らかに悪化させた結果は認められていない。QOL は様々な評価項目を合算したアウトカムであり、試験それぞれで扱っている評価ツールも異なることからその評価が難しいが、定性的評価において GA/CGA を用いた介入により健康関連 QOL を改善もしくは維持させた可能性が考えられる。なお、同アウトカムのエビデンスの強さは C と評価した。

#### ④ その他

本ガイドラインにおいて、一般化が難しいと評価されたアウトカムについて下記に記載する。

上述した COACH 試験では、GA 結果と推奨する介入を主治医に提示することで加齢に関するコミュニケーションの機会が増え患者の満足度、また介護者の満足度が有意に高まることが示されている[13]。同試験の追加報告では、介入群において併存疾患に対する紹介などの対処率が 2.4 倍(95%CI:1.3~4.3)に高まることが示された[14]。一方、予定外に入院加療を行っている 70 歳以上の悪性腫瘍を有する患者 138 例を対象として、GA 報告書を提示する群と提示しない群を比較した試験(GARRT 試験)では、老年的問題点に対する介入への紹介率は 6% vs 9%( $P=0.53$ )であり、入院中の患者において GA 結果を提示することによる紹介などの対処率の増加は示されなかった[15]。

化学療法の治療完遂率の向上を目的として、CGA を用いた介入を評価した臨床試験も報告されている。70 歳以上で化学療法施行予定の固形がん患者 363 例を対象として、全例に CGA に基づく治療を計画し、その後老年医の経過観察を行う群と通常治療群を比較する試験が行われた。主要評価項目である 90 日以内の治療完遂率は、61% vs 52%(Risk Rate: 1.16, 95%CI:0.95~1.42,  $P=0.14$ )であり、治療完遂率は高まる傾向があるものの有意差は認めなかった[16]。70 歳以上の進行固形がん患者 96 例を対象として、治療前に G8 スクリーニングを実施し 14 点以下であれば CGA 評価及びそれに基づく介入を行う群と通常治療群を比較した試験では、治療完遂率は両群間で変わらなかった(48% vs 54%)[3]。

#### パネル会議および推奨

これらのアウトカムを踏まえて、エキスパートパネル会議にて討議が行われた。1回目の投票では議論における合意形成は得られなかった。GA/CGA を強く推奨する理由として、「時間をかけてでも実施する利点が大いなのであれば、診療レベルを向上させることにつながる」という意見がみられた。一方で、弱く推奨する理由として、「GA/CGA を実施した際にどのような医療が提供されるべきか、支持療法や薬物療法の減量などの具体的な対処法の検討は未だ十分でない」や、「有害事象や患者の満足度における利点は示されたが、QOL や ADL/IADL の改善にはエビデンスが不十分である」という意見が挙げられた。今後、日常臨床での実践を通してこれらのエビデンスを蓄積する必要があると思われた。2回目の投票では、7割以上の合意形成が得られた。

以上より、本ガイドライン委員会では、高齢がん患者に対する治療(薬物療法)に際して高齢者機能評価(GA/CGA)を行うことを弱く推奨できる(推奨:2), と評価した。

## 投票結果

高齢がん診療ガイドライン作成委員会 11名(欠席:1名)

### 1回目

行うことを 推奨	行うことを 弱く推奨(提案)	行わないことを 弱く推奨(提案)	行わないことを 推奨	推奨度決定不能
36% (4/11)	64% (7/11)	0% (0/11)	0% (0/11)	0% (0/11)

### 2回目

行うことを 推奨	行うことを 弱く推奨(提案)	行わないことを 弱く推奨(提案)	行わないことを 推奨	推奨度決定不能
27% (3/11)	73% (8/11)	0% (0/11)	0% (0/11)	0% (0/11)

## 本 CQ エキスパートパネル会議委員

石黒 洋(委員長)	埼玉医科大学国際医療センター 腫瘍内科
井上 大輔	福井大学 産婦人科
今村 知世(欠席)	昭和大学先端がん治療研究所 薬剤師
奥山 徹	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 精神腫瘍学
坂井 大介	大阪大学 腫瘍内科・消化器内科
桜井 なおみ	キャンサーソリューションズ(株) 患者代表
杉本 研	川崎医科大学 老年医学
田中 千恵	名古屋大学 消化器外科
二宮 貴一朗	岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター(呼吸器内科)
室伏 景子	都立駒込病院 放射線診療科
渡邊 清高	帝京大学医学部内科学講座 腫瘍内科
綿貫 成明	国立看護大学校 看護師(老年看護)



## 引用文献

1. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med.* 2002; 346(12): 905–12.
2. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, et al. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patient. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60(6): 798–803.
3. Nadaraja S, Matzen LE, Jørgensen TL, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. *J Geriatr Oncol.* 2020; 11(3): 488–95.
4. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer.* 2021; 124(12): 1949–58.
5. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet.* 2021; 398(10314): 1894–904.
6. Li D, Sun CL, Kim H, et al. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(11): e214158.
7. Corre R, Greillier L, Caër HL, et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(13): 1476–83.
8. Magnuson A, Lemelman T, Pandya C, et al. Geriatric assessment with management intervention in older adults with cancer: a randomized pilot study. *Support Care Cancer.* 2018; 26(2): 605–13.
9. Soo WK, King M, Pope A, et al. Integrated geriatric assessment and treatment (INTEGRATE) in older people with cancer planned for systemic anticancer therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15\_suppl): 12011.
10. Puts M, Alqurini N, Strohschein F, et al. Comprehensive geriatric assessment and management for Canadian elders with Cancer: The 5C study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(15\_suppl): 12011.
11. Puts MTE, Sattar S, Kulik M, et al. A randomized phase II trial of geriatric assessment and management for older cancer patients. *Support Care Cancer.* 2018; 26(1): 109–17.
12. Sattar S, Alibhai SMH, Brennenstuhl S, et al. Health status, emergency department visits, and oncologists' feedback: An analysis of secondary endpoints from a randomized phase II geriatric assessment trial. *J Geriatr Oncol.* 2019; 10(1): 169–74.

13. Mohile SG, Epstein RM, Hurria A, et al. Communication With Older Patients With Cancer Using Geriatric Assessment: A Cluster-Randomized Clinical Trial From the National Cancer Institute Community Oncology Research Program. *JAMA Oncol.* 2020; 6(2): 196–204.
14. Kleckner AS, Wells M, Kehoe LA, et al. Using Geriatric Assessment to Guide Conversations Regarding Comorbidities Among Older Patients With Advanced Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18(1): e9–e19.
15. Jolly TA, Deal AM, Mariano C, et al. A Randomized Trial of Real-Time Geriatric Assessment Reporting in Nonelectively Hospitalized Older Adults with Cancer. *Oncologist.* 2020; 25(6): 488–96.
16. Ørum M, Eriksen SV, Gregersen M, et al. The impact of a tailored follow-up intervention on comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer – a randomised controlled trial. *J Geriatr Oncol.* 2021; 12(1): 41–8.