



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network

NCCN 腫瘍学実践ガイドライン™

# 高齢者のがん治療

2007 年第 2 版

つづく

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## NCCN 高齢者のがん治療委員会委員

\* Lodovico Balducci, MD/Chair † ‡  
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research  
Institute at the University of South Florida

Reed Baskin, MD ‡  
St. Jude Children's Research  
Hospital/University of Tennessee Cancer  
Institute

Harvey Jay Cohen, MD † ㊦  
Duke Comprehensive Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †  
Fox Chase Cancer Center

David S. Ettinger, MD †  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Jeffrey Halter, MD ㊧ ㊦  
University of Michigan Comprehensive  
Cancer Center

Jimmie Holland, MD ㊨  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Krystyna Kiel, MD §  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Dean Lim, MD †  
City of Hope Comprehensive Cancer  
Center

Tracey O'Connor, MD  
Roswell Park Cancer Institute

Stephen H. Petersdorf, MD † ‡  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

Ronnie Rosenthal, MD ¶  
Consultant

Herbert Sier, MD ㊦  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Rebecca Silliman, MD, PhD ㊦  
Consultant

Jennifer Temel, MD ¶  
Dana-Farber/Partners Cancer Care

Julie M. Vose, MD ‡ §  
UNMC Eppley Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

Michael J. Walker, MD ¶  
Arthur G. James Cancer Hospital &  
Richard J. Solove Research Institute at  
The Ohio State University

† 腫瘍内科  
‡ 血液科/血液腫瘍科  
㊦ 老人病科  
㊧ 内科（家庭医療、予防管理科を含む）  
㊨ 精神科、心理学科（健康行動科を含む）  
§ 放射線科/放射線腫瘍科  
¶ 外科/腫瘍外科  
㊦ 骨髄移植科  
\* 執筆委員会委員

## 目次

[NCCN高齢者のがん治療委員会委員](#)[スクリーニング、評価および所見 \(SAO-1\)](#)[特に考慮すべき要件 \(SAO-2\)](#)[特定年齢の男女における平均余命の各四分位数 \(SAO-A\)](#)[高齢者の癌管理に伴う固有の問題 \(SAO-B\)](#)[年齢に関連する疾患特異的な問題 \(SAO-C\)](#)[包括的老年病評価 \(SAO-D\)](#)[虚弱性を規定するための調査基準 \(SAO-E\)](#)[高齢者における機能評価スクリーニング手順 \(SAO-F\)](#)[高齢者脆弱性調査-VES-13 \(SAO-G\)](#)[ガイドライン検索](#)[高齢者のがん治療ガイドラインを印刷する](#)[この文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)[原稿](#)  
[参考文献](#)

**臨床試験**：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索はこちらを[クリック](http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html)：  
[http://www.nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**NCCN コンセンサスカテゴリー**：  
特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

[NCCNコンセンサスカテゴリーを参照](#)

[ガイドラインの更新概要](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個々の臨床状況に応じて別個の医学的判断を下したうえで、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用および適用に関して、いかなる表明も保証も行わない。その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network NCCN にある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよび本ガイドラインに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2007

## ガイドラインの更新概要

2005年第1版高齢者のがん治療ガイドラインを2007年第1版高齢者のがん治療ガイドラインに改訂するにあたり行った変更に関する要約

- ・スクリーニング中の項目：社会福祉相談を追加した ([SAO-1 を参照](#))。
- ・特に考慮すべき要件、放射線治療の項目：委員会は、耳が照射野に含まれる場合、聴力測定を追加することを勧告した ([SAO-2 を参照](#))。
- ・特に考慮すべき要件、神経毒性の項目：「シスプラチン/パクリタキセルの併用レジメンを避ける」という文を除外した([SAO-2 を参照](#))。
- ・特に考慮すべき要件、心の項目：「画像による心室機能の評価」を「心室機能の評価」に改訂した([SAO-2 を参照](#))。
- ・特に考慮すべき要件、心の項目：画像検査の例としての「MUGAスキャン」を除外した ([SAO-2 を参照](#))。
- ・特に考慮すべき要件、骨髄の項目：「RTおよび化学療法の併用では十分な忍容性が示されない場合が多く、逐次療法を考える」という勧告文を除外し、「[NCCN 骨髄増殖因子ガイドラインを参照](#)」というリンクを1番目の箇条書きに追加した (SAO-2 を参照)。
- ・特に考慮すべき要件として「化学療法」後の「下痢」を新たに追加した。委員会は早期に積極的な水分補給を行うこと、および経口製剤が効かない場合はサンドスタチン投与による治療を行うことを、勧告している([SAO-2 を参照](#))。
- ・表を正確に表現するために、タイトル文中の「四分位数」は「百分率」に変更した([SAO-Aを参照](#))。
- ・年齢に関連する疾患特異的な問題：冒頭の「臨床的問題」は「未解決問題」に変更した ([SAO-Cを参照](#))。
- ・「包括的老年病評価」の「社会経済的問題」：評価内容に、費用、保険の補償範囲に関するオプションなどの問題を取り扱うファイナンシャル相談を追加した ([SAO-Dを参照](#))。
- ・「包括的老年病評価」の「老人症候群」の項目「転倒」： $\geq 1$ 回/月という数量詞を除外し、「いかなる転倒をも評価するべきである」という文を追加した([SAO-Dを参照](#))。
- ・「Research (調査)」という言葉を加えてタイトルを明確にした ([SAO-Eを参照](#))。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ2Aである。

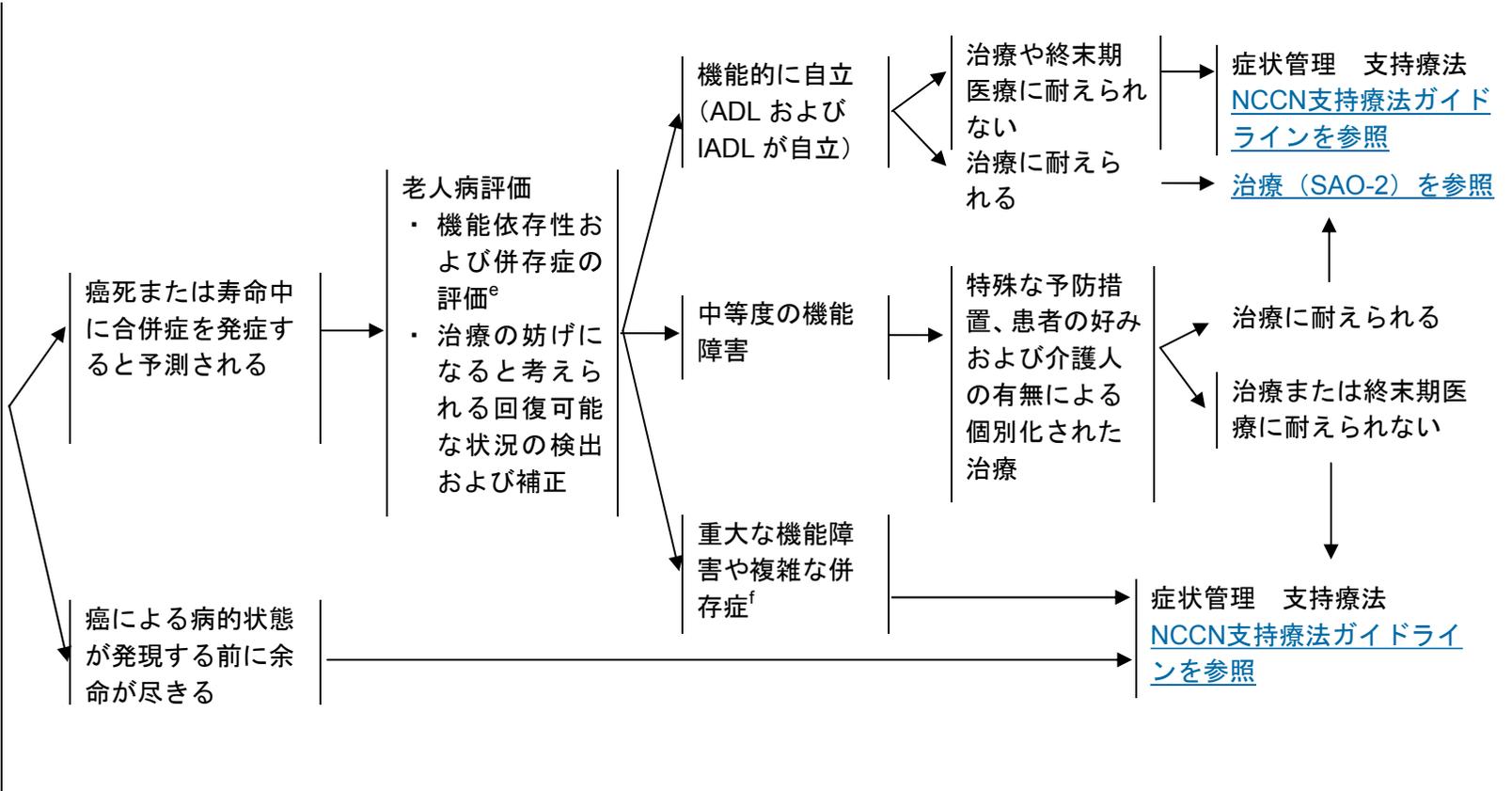
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

スクリーニング

- ・ 機能および併存症に基づき平均余命を推定<sup>a</sup>
- ・ 癌による病的状態の発生リスクを推定
  - 診断時のステージ
  - 再発および進行のリスク
  - 疾患の悪性度
- ・ 癌治療および忍容性を妨げると考えられる状況（老人症候群を含む）の評価<sup>b,c</sup>
  - 栄養不良
  - 多剤投与
    - ◇ 適切な投与量の確認
  - 社会的支援の欠如
  - うつ病
  - 痴呆
  - 転倒リスク
- ・ 患者の治療目標
- ・ 社会福祉相談

評価<sup>d</sup>

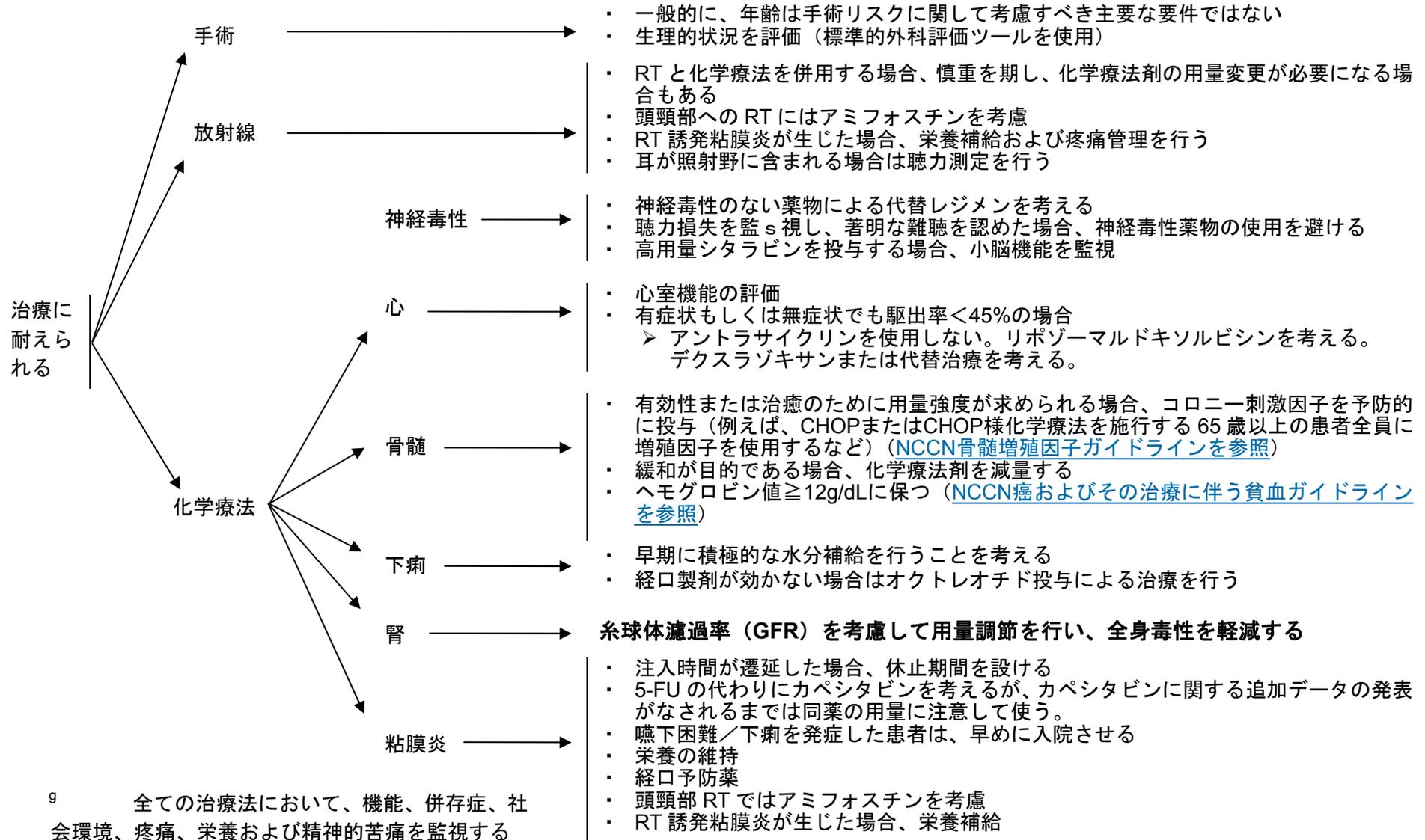
所見



<sup>a</sup> [年齢別平均余命のヒストグラムを参照 \(SAO-A\)。](#)  
<sup>b</sup> [高齢者における癌管理に伴う固有の問題 \(SAO-B\) および年齢に関連する疾患特異的な問題 \(SAO-C\) を参照](#)  
<sup>c</sup> 複雑な生物医学的、機能的および心理社会的ニーズのある患者には、包括的的老人病評価が有用と考えられる。  
<sup>d</sup> [包括的的老人病評価 \(SAO-D\) および虚弱性を規定するための調査基準 \(SAO-E\) を参照。](#)  
<sup>e</sup> [高齢者における機能評価スクリーニング手順 \(SAO-F\) および高齢者脆弱性調査 \(VES-13\) \(SAO-G\) を参照。](#)  
<sup>f</sup> 患者の5~10%を占めると予想される。

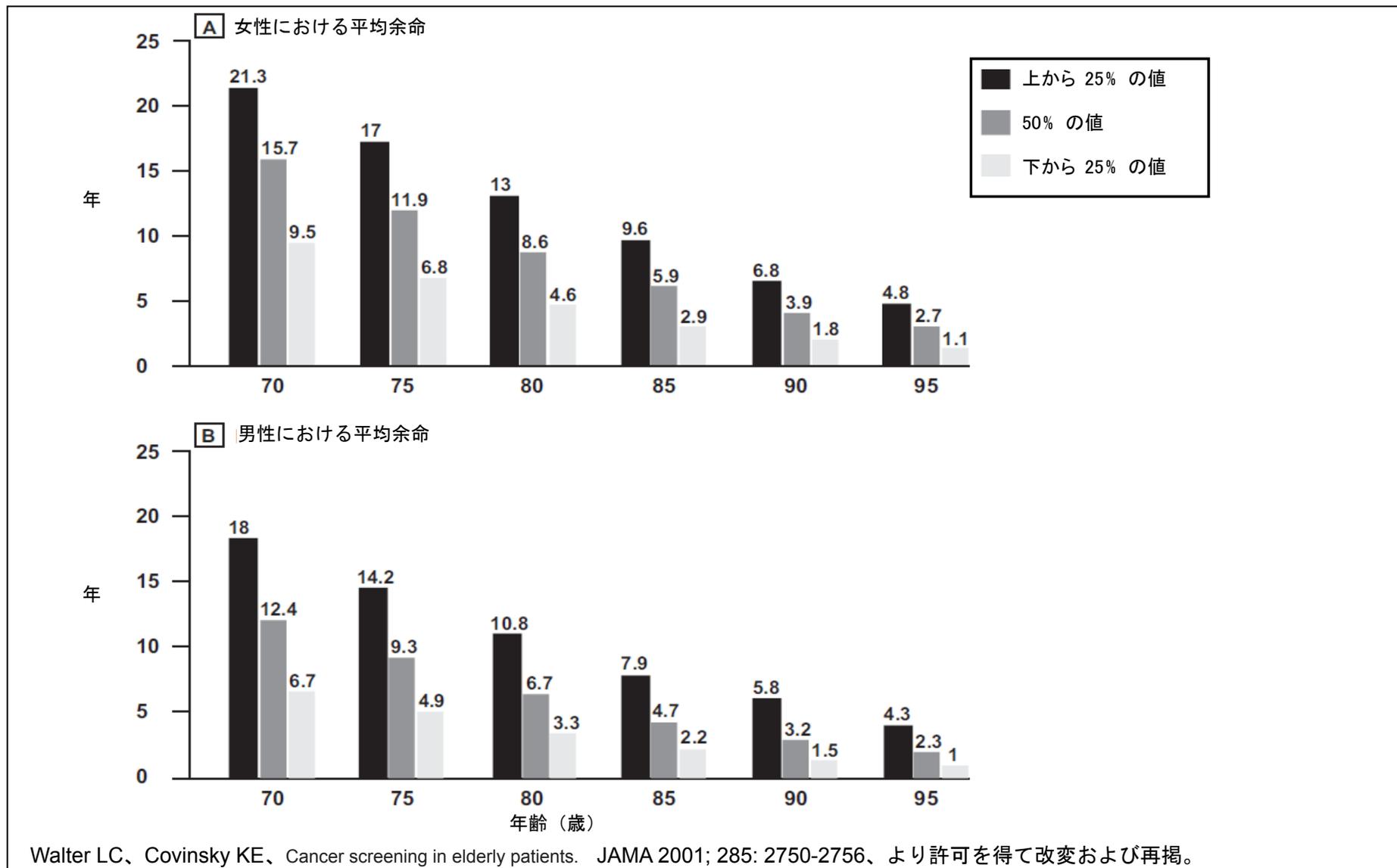
注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。  
 臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

特に考慮すべき要件<sup>9</sup>



注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。  
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

特定年齢の男女における平均余命の各四分位数



注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 高齢者の癌管理に伴う固有の問題

- ・ 高齢患者に対する老人病評価
  - 平均余命
  - 治療に対する忍容性
    - ◇ 治療を妨げる可能性のある回復可能な状況を検出し、補正する
  - 患者の決断能力
- ・ 治療合併症を改善
  - 造血増殖因子の利用
  - 貧血コントロール
  - 化学療法剤の用量調節
- ・ 疾患特異的な問題 ([SAO-Cを参照](#))
  - 急性骨髄性白血病
  - 非ホジキンリンパ腫
  - 乳癌
  - 大腸癌
  - 肺癌
- ・ 標準治療が不適当な患者の治療

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 年齢に関連する疾患特異的な問題

疾患	年齢に関連する変化	未解決問題
AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>MDR1 発現率亢進による化学療法への感受性低下</li> <li>不利な細胞遺伝学的プロフィール</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MDR1 の回復</li> <li>低用量シタラビンの役割</li> <li>支持療法</li> </ul>
非ホジキンリンパ腫、大細胞型	<ul style="list-style-type: none"> <li>循環血中インターロイキン6 濃度上昇に起因すると考えられる完全寛解（CR）期間の短縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高用量化学療法の使用</li> <li>生物学的治療</li> <li>代替レジメン</li> </ul>
乳癌	<p>高分化型でホルモン受容体の多い緩徐増殖型腫瘍への罹患率が増大し、腫瘍にとって不都合なホルモンおよび免疫学的環境により、さらに緩徐進行型の経過をとる</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳腺腫瘍摘出術後放射線療法の有用性 (<a href="#">NCCN乳癌ガイドラインを参照</a>)</li> <li>一次ホルモン療法</li> <li>補助化学療法の有用性</li> <li>リンパ節郭清の有用性</li> <li>ドキシソルビシンの代わりにエピルビンまたはリポソーマルドキシソルビシンを使用</li> </ul>
大腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>フッ化ピリミジンに対する忍容性が低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>代替補助療法</li> </ul>
肺癌（非小細胞性）	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステージIIIにおける複合的治療法に対する忍容性が低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>代替治療法</li> </ul>
卵巣癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞毒性化学療法剤に対する奏効率の低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>代替治療法</li> </ul>
AML、急性骨髄性白血病、MDR1、多剤耐性遺伝子		

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 包括的老年病評価

パラメータ	評 価
機能	<ul style="list-style-type: none"> <li>日常生活動作（ADL）－食事、衣脱着、排泄、身繕い、移動、入浴</li> <li>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、家事労働、電話</li> <li>一般全身状態（PS）</li> </ul>
併存症	<ul style="list-style-type: none"> <li>併存疾患の数</li> <li>併存疾患の重症度（併存症指数）</li> </ul>
社会経済的問題	<ul style="list-style-type: none"> <li>生活状況</li> <li>介護人の有無および適切さ</li> <li>収入</li> <li>交通機関へのアクセス</li> <li>費用および保険の補償範囲に関するオプションなどの問題を取り扱うファイナンシャル相談</li> </ul>
老人症候群	<ul style="list-style-type: none"> <li>痴呆－ミニメンタルステータス検査（MMS）、その他</li> <li>うつ病－老人性うつ病尺度（GDS）</li> <li>譫妄－軽微な感染または薬物投与の場合</li> <li>転倒（いかなる転倒をも評価すべきである）</li> <li>骨粗鬆症（自然発生骨折）</li> <li>無視および虐待</li> <li>非依存性の低下</li> <li>持続的眩暈</li> </ul>
多剤投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>医薬品の数</li> <li>薬物間相互作用</li> </ul>
栄養	<ul style="list-style-type: none"> <li>栄養学的リスク－微小栄養評価（MNA）</li> </ul>

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 虚弱性を規定するための調査基準

変数	質問	基準	
体重減少	「昨年、思いもよらぬ（すなわち、ダイエットや運動以外で）10lbを超える体重減少はありませんでしたか？」	はいの場合、被験者は体重減少の基準により虚弱と判定される。*	
極度疲労	CES うつ病尺度を用いて、以下の2項目より判定する。 (a)私の行動の全てが骨折りだと感じた。 (b)出かけることができなかった。 「先週、何度このように感じましたか？」と質問をする。†	これらの質問のいずれかで、「2回」または「3回」と答えた被験者は、極度疲労の基準により虚弱と分類される。†	
身体活動	簡易版ミネソタ余暇時間活動質問票に基づき、被験者にウォーキング、雑用（適度の努力を要する）、芝刈り、掃き掃除、庭いじり、ハイキング、ジョギング、自転車、運動用室内固定自転車、ダンス、エアロビクス、ボーリング、ゴルフ、テニス（シングルスまたはダブルス）、ラケットボール、柔軟体操、水泳をやっているかどうかを尋ねる。	男性：身体活動が383Kcal/週未満の場合、虚弱。‡ 女性：身体活動が270Kcal/週未満の場合、虚弱。‡	
歩行時間（カットオフ時間は性別および身長特異的）	男性：¶ 身長 ≤ 173cm 身長 > 173cm	女性：¶ 身長 ≤ 159cm 身長 > 159cm	虚弱性判定基準 15ft 歩行時間カットオフ値： 男性： 7 秒以上 6 秒以上 女性： 7 秒以上 6 秒以上
握力（カットオフ値は性別およびBMI 特異的）	男性： BMI ≤ 24 BMI = 24.1 – 26 BMI = 26.1 – 28 BMI > 28	女性： BMI ≤ 23 BMI = 23.1 – 26 BMI = 26.1 – 29 BMI > 29	虚弱性判定基準握力（Kg）カットオフ値： 男性： ≤ 29 ≤ 30 ≤ 30 ≤ 32 女性： ≤ 17 ≤ 17.3 ≤ 18 ≤ 21

BMI：体格指数、CES：疫学研究施設

Fried L, Tangen C, Walston Jら、Frailty in older adults: evidence for a phenotype. (J Gerontol Med Sci 2001; 56A: M146-M156) より許可を得て改変。

\*追跡時に、体重減少は次の通り計算する。

$$\frac{\{(\text{前年の体重}) - (\text{現在の体重})\}}{(\text{前年の体重})} = K$$

K ≥ 0.05 で、被験者から減量中であることが報告されない場合（すなわち、前

年体重から5%以上の非計画的体重減少）、被験者は体重減少のために虚弱であると考えられる。

†0=まれに、あるいはなし（1日未満）、1=多少あるいは少し（1~2日）、2=適度に（2~3日）、3=ほとんど

‡Kcal/週は、標準化されたアルゴリズムを用いて計算する。

¶身長の間中値を用いる。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

高齢者における機能評価スクリーニング手順

標的領域	評価手順	異常な結果	提案される介入
視力	患者は矯正レンズを装着したまま（該当する場合）、Jaeger カードを用いて両眼を検査する	40 個のうち 21 個以上が読めない	眼科を受診するように言う
聴力	短く容易に答えられる質問、例えば「名前は何ですか」などを、検査者の顔が被験者の視野に入らないようにして、左右の耳からささやく。	質問に答えられない。	耳道を検査して耳垢の有無を確認し、必要があれば取り除く。再度検査を行い、いずれかの耳に依然として異常が認められた場合、聴力測定を受け、補聴器の使用を考えるようにする。
腕	近位：「両手で頭の後ろに触れる」 遠位：「スプーンを拾い上げる」	課題を果たせない	疼痛、脱力、可動域の制限に注意を払いながら、腕を十分に検査する（筋肉、関節および神経）。理学療法を受けるように言う。
脚	「椅子から立ち上がり、10ft 歩き、元に戻って、椅子に座る」よう依頼し、患者を観察する。	歩けないまたは椅子から動けない	力、疼痛、可動域、平衡および伝統的歩調評価に注意しながら、神経および筋骨格評価を十分に行う。理学療法を受けるように言う。
尿失禁	患者に、「尿を漏らしたことはありますか？」と尋ねる。	はい	その頻度と量を確認する。局所刺激、多尿状態および薬物療法など治療可能な原因を調べる。泌尿器科への紹介を考える。
栄養	患者の体重と身長を計測する。	体重が、身長に対して許容される範囲を下回る。	適切な診察を受けさせる。
精神状態	患者に、「これから3つの物品（えんぴつ、トラック、本）の名前を言います。その名前を直ぐに繰り返し、再度、数分後に繰り返してください」と伝える。	1分後に3つの物品全てを思い出すことはできない。	Folstein の MMSE（ミニメンタルステータス検査）を行う。スコアが 24 未満の場合、認識障害の理由を調べる。顕性症状の発現、持続時間および変動を確認する。投与薬物を再検討する。意識および情動について評価を行う。然るべき臨床検査を行う。
うつ病	患者に、「悲しい、または意気消沈していると感じることはよくありますか？」と尋ねる。	はい	GDS（Geriatric Depression Scale: 高齢者うつ病診断尺度）を行う。陽性の場合（正常スコア：0~10）、降圧薬、向精神薬、その他関連する医薬品の使用の有無を確認する。然るべき薬物療法および精神医学療法を考える。
ADL-IADL	患者に、「一人で起床できますか？」、「一人で衣服を着ることが出来ますか？」、「自分で食事を作りますか？」、「買い物は自分でしますか？」と尋ねる。	いずれの質問にも、いいえ。	患者の様子から、答えを確認する。正確かどうかははっきりしない場合、家族に質問する。できない理由を特定する（意欲と肉体的限界の比較）。然るべき医学的、社会的または環境的介入を始める。
家庭環境	患者に、「自宅内外で、階段に困ったことはありませんか？」と尋ねる。家の中で、浴槽、敷物または照明など、障害となりそうなものについて質問する。	はい	自宅の安全性を評価し、適切な対応策を開始する。
社会的支援	患者に、「病気になった時あるいは緊急事態が生じた時、誰が助けてくれますか？」と尋ねる。	・・・	医療記録に、特定された人物をリストする。共同体において利用可能な高齢者向けの資源を熟知する。
ADL = 日常生活動作、IADL = 手段的日常生活動作。 Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM Jrら、A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. Ann Intern Med 1990; 112: 699-706より許可を得て改変。 *この検査は「timed up and go (TUG)」検査とほぼ同じであるが、TUG 検査では、患者に元気に 20ft 歩行することが求められる点のみ異なる。TUG 検査では、次のような所見			のそれぞれにスコア「1」がつけられる。(1)起き上がる時に両腕を使う、(2)足取りが不確実、(3)活動を終えるのに 10 秒以上を要する。合計スコアが大きいほど、機能的依存状態および死亡のリスクが増大する。 †この検査は、「3 品目回想」試験とも呼ばれる。痴呆を評価しやすくするため、時計描写検査を追加することもできる。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。  
臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

高齢者脆弱性調査 (VES-13)

合計スコア 3 以上は、患者が脆弱であることを示す。

1. 年齢 \_\_\_\_\_

スコア：75～84 歳：1 点、85 歳以上：3 点

2. 一般に、同年齢の他人と比較して、あなたの健康状態はどのようだとお考えですか？

- 不良\* (1 点)
- 普通\* (1 点)
- 良い
- 非常に良い
- 極めて良い

スコア：普通または不良に対して 1 点

3. 下記の身体的活動に関して、平均してどの程度の困難を感じていますか？

	なし	少し	幾分	たくさん*	できない*
a. かがむ、しゃがむまたはひざまずく。.....	<input type="checkbox"/>				
b. 重さ 10 ポンドほどの物体を持ち上げるまたは運ぶ。.....	<input type="checkbox"/>				
c. 肩より上で両腕を伸ばすまたは広げる。.....	<input type="checkbox"/>				
d. 文字を書くまたは小さな物体を握るまたはつかむ。.....	<input type="checkbox"/>				
e. 1/4 マイルを歩く。.....	<input type="checkbox"/>				
f. 重労働の家事、例えば床をゴシゴシ洗う、または窓を洗うなど。.....	<input type="checkbox"/>				

スコア：質問 3a～f における\*の回答についてそれぞれ 1 点。最大 2 点。

4. あなたの健康状態または身体的状況が原因で、困難が生じることはありますか？

- a. 個人的な用品（トイレ用品または医薬品）の買い物
  - はい 買い物を手伝ってもらっていますか？  はい\*  いいえ
  - いいえ
  - しない 健康状態が原因ですか？  はい\*  いいえ
- b. 金銭管理（出費または支払いの証跡をつけるなど）
  - はい 金銭管理を手伝ってもらっていますか？  はい\*  いいえ
  - いいえ
  - しない 健康状態が原因ですか？  はい\*  いいえ
- c. 部屋の中を歩く
  - 杖または歩行器の使用は可とする。
  - はい 歩行を手伝ってもらっていますか？  はい\*  いいえ
  - いいえ
  - しない 健康状態が原因ですか？  はい\*  いいえ
- d. 軽い家事労働（皿洗い、整理整頓または簡単な掃除など）
  - はい 軽い家事労働を手伝ってもらっていますか？  はい\*  いいえ
  - いいえ
  - しない 健康状態が原因ですか？  はい\*  いいえ
- e. 入浴またはシャワー
  - はい 入浴またはシャワーを手伝ってもらっていますか？  はい\*  いいえ
  - いいえ
  - しない 健康状態が原因ですか？  はい\*  いいえ

スコア：質問 4a～e における\*の回答が 1 個以上あると 4 点。

Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZら、The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc 2001; 49(12): 1691-1699より許可を得て改変。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 原稿

## NCCNのコンセンサスカテゴリー

**カテゴリー1**：高いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

**カテゴリー2A**：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

**カテゴリー2B**：臨床経験を含むややレベルの低いエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で、NCCN内のコンセンサスが統一されていない（ただし、大きな意見の不一致はない）。

**カテゴリー3**：推奨が適切であるという点で、NCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

## 概要

癌は、60歳～79歳の男女において最大の死因である<sup>1</sup>。米国においては全癌症例の60%超、また癌関連死亡例の80%が65歳以上である。2030年には、米国人口の20%が65歳以上になり、癌症例の70%および癌関連死亡例の85%を65歳以上の人口が占めると推定されている。高齢者は加齢に伴う身体的変化で若齢者よりも癌を発症しやすいため、言い換えると、癌が発生し成長する傾向にある。さらに、一部の癌の行動は患者の加齢とともに変化する。急性骨髄白血病、非ホジキンリンパ腫（大細胞リンパ腫および濾胞性リンパ腫）および卵巣癌は60歳以上になると予後が憎悪するが、その一方、乳癌および肺癌は高齢者で悪性度が低くなる<sup>2</sup>。高齢者で癌発症率および有病率が増大し、高齢者の寿命が延長するということは、高齢者での癌がますます一般問題化しつつあることを意味する。

残念ながら、新規癌治療法の臨床試験参加者に占める高齢癌患者の比率は

低い<sup>3</sup>。高齢というだけで、QOLの向上ができなくなったり、有意義な生存期間の延長をもたらすと考えられる有効な癌治療の機会を逃したりすることがあってはならない<sup>4</sup>。80歳を超える乳癌女性患者の場合でも、適切な手術および補助療法によって再発を抑制し、生存期間を改善することが可能である<sup>5</sup>。しかし、生存期間に意味のある利益をもたらすことなく、QOLを低下させる治療は回避すべきである。健康状態の良い高齢患者は、適切な支持療法が行われる場合、若齢患者と同様に、一般的に使用されている化学療法レジメンに耐えることができる<sup>6,7,8</sup>。

NCCN 高齢者がんガイドラインは、老人病スクリーニングおよび評価、治療合併症の予防または抑制、疾患特異的な問題の説明、標準治療が不適当な癌患者の管理、および高齢癌患者でのリスクと利益を高年齢癌患者での癌管理に伴う固有の問題点として取り扱う。

## 包括的的老人病評価

包括的的老人病評価(CGA)は、高齢癌患者を多分野にわたって徹底して評価することで組織的な癌治療計画、および癌患者の問題への適切な介入を展開するものである。高齢患者は次の3つのカテゴリーに分類することができる。(1)65歳～75歳の若い高齢者、(2)76歳～85歳の老いた高齢者、(3)85歳を超える最高齢者<sup>9</sup>。適切な患者選択は、有効で安全な癌治療を行うための鍵である。しかし、暦年齢自体は、平均余命、予備機能または治療合併症リスクを推定する手段として信頼性に欠ける<sup>10</sup>。この情報は、機能、併存症、栄養、多剤投与、認知、情緒評価および社会経済的問題に関して検討を行う包括的的老人病評価(CGA)によって最もよく規定される(SAO-Dを参照)<sup>11</sup>。

癌患者の評価としては、平均余命、予備機能、併存症、ならびに個人的情報および社会的資源の推定などが行われる<sup>12</sup>。腫瘍の再発および進行リスクは、診断時の病期および腫瘍の悪性度によって推定されることが多い。また、提案した治療を希望するか否かといった患者の全般目標を明らかにすることも不可欠である。CGAは社会支援の不足、栄養不良、および可逆

的な併存症といった癌治療の妨げとなる可能性のある回復可能な問題を特定することができる<sup>11,13,14</sup>。社会福祉相談員との話し合いを勧告すべきである。また、患者の認知機能が低下したか否かを検討することも重要である。認知機能が低下した老人癌患者は健康状態が憎悪し、うつ病の発症率が高く、死亡リスクが上昇する。さらに、認知機能が低下した患者の中には自分の治療方法に関する決断を下すことができない患者もいる。認知機能が低下した患者には、多職種による訓練された老人腫瘍学のチームが治療を行い、治療を通して良好な支持療法を並行して行うべきである<sup>15</sup>。

転倒は老人症候群の中でもっともよくみられる症状のうちの1つである。米国では65歳を超える成人の30%~40%が毎年転倒している。転倒のリスク因子としては、高齢であること、筋力衰退、歩行障害、平衡障害、視覚障害、認知障害および日常生活行動上の障害がある<sup>16</sup>。複数のランダム化臨床試験を対象としたメタ分析や系統的レビューから得たエビデンスとして、高齢者の転倒を防ぐために介入することが非常に有効であること、さらに、介入により転倒のリスクと頻度の両方を減少することがわかってきた<sup>17,18</sup>。高齢癌患者のCGAIにはいかなる転倒をも評価に含めなければならぬ。

平均余命は年齢単独よりも健康状態で予測することができるため、機能および併存症を考慮すべきである。WalterとCovinskyが提唱しているように平均余命は生命表データを用いて推定することができる(SAO-Aを参照)<sup>19,20</sup>。例えば、最も健康な75歳の女性の約25%は17年を超えて生存し、50%は11.9年以上生存し、25%は6.8年未満であると予測される。

高齢癌患者管理の努力目標は、平均余命が短く、ストレスに対する耐性が低下した母集団のリスクに対して予想される治療による利益が上回るか否かを検討することである。この評価では、3つの質問への回答が求められる。

- ・ 患者は癌死すると思われるか。
- ・ 生存中に癌に伴う合併症を発症するリスクはあるか。
- ・ 患者は癌治療に耐えられるか。

高齢患者の評価では癌死または生存中に合併症を発症することが予想される患者、平均余命が短く、癌関連疾患を発症する可能性がない患者(SAO-1を参照)を特定することが有用である。したがって、第1群の患者には、治療に耐えられない患者もいれば、治療を辞退する患者もいると考えられるため、さらに治療の適合性または治療を希望するか否かを評価することができる。さらに、化学療法を受けている高齢患者は、治療に伴う合併症のリスクを軽減し、機能を温存するいくつかの対策を講じることができる。平均余命の短い患者には症状管理および支持療法を行うことが可能である。(NCCN支持療法ガイドラインの該当箇所を参照)。

年齢に関係なく、完全に自立しており、重症の併存症がない患者は、ほとんどの癌治療の対象として十分なはずである。しかし、重度併存症の有無によらず、手段的日常生活動作(IADL)に一部依存がみられる患者の場合、治療に伴う合併症のリスクが増大する。軽度の問題(1つ以上のIADL依存、軽度の併存症、うつ病、軽度の記憶障害、軽度の認知症、不十分な介護者)を有する中等度機能障害患者の場合、問題の改善および慎重な投与量の設定を試みるなど、なお個別に特別な注意を払いながら化学療法を実施する場合もある(SAO-1を参照)<sup>21,22</sup>。

重大な問題、例えば、失禁を除く日常生活動作(ADL)の最低1つに依存、老人症候群(重度痴呆、うつ病、譫妄、無視および虐待、非依存性の低下、度重なる転倒、自然発生的な骨折、持続するめまい)や重度併存症を有する患者の場合、正規用量での細胞毒性化学療法は、禁忌となる場合が多い。しかし、依然として細胞毒性化学療法は、それら患者の症状管理に低用量で用いられる場合がある。

### スクリーニング検査

CGAは時間を要するため全患者に実施することは非現実的で不要の可能性はある。こうした理由から、いくつかのスクリーニング検査はCGAの代替として、どの患者が十分な評価を必要としているか、または特異的な問題

を通して評価をさらに行うことを必要としているかを決定するために用いられる可能性がある<sup>14,23-27</sup>。このスクリーニング検査はどの患者がCGAから利益を得ることができるかを判断するのに用いることができる。

虚弱性 (Frailty) とは、ストレスに対する予備能および抵抗力が低下しており、有害な結果に対する脆弱性を引き起こす生物学的症候群である<sup>28</sup>。虚弱な患者では、癌治療による合併症リスクが高いと考えられ、癌患者が虚弱であるか否かを検討することは有用である。心血管系の健康に関する研究 (CHS : cardiovascular health study) により、5つの簡易検査に基づき、虚弱な患者を特定するためのスクリーニング法が開発された ([SAO-Eを参照](#))<sup>27</sup>。虚弱な患者は以下の判定基準のうち、少なくとも3項目を示す一意凶せぬ体重減少 (過去1年間で10pounds以上)、極度疲労の自己報告、脱力 (握力)、歩行速度が遅い、身体活動度が低い<sup>27</sup>。健康状態が良い患者、虚弱な患者および前虚弱状態 (prefrail) の患者では5年死亡率が異なり、3および7年後の機能的依存発現リスクも異なる。虚弱および前虚弱患者は転倒、障害、入院および死亡のリスクがある。CHSが65歳以上の男女5317例において検討された。この評価形式は、現在一般的に利用されており、高齢の癌患者にCGAが必要か否かをスクリーニングするうえで有用であると考えられる。しかし、癌患者では、癌によって問題が混乱するため、虚弱の患者を特定することは難しい。

可動性を検討するための迅速スクリーニング検査が「TUG (timed up and go)」検査である。高齢者に、腕を使わずに肘掛け椅子から立ち上がり、元気に前方へ20フィート歩き、振り向き、歩いて椅子のところへ戻り、再度椅子に腰掛けるように依頼する。以下の所見がみられた場合、それぞれ「1」のスコアがつけられる—(1)立ち上がるときに腕を使う、(2)足取りが頼りない、(3)上記の行動を10秒以内に終了できない。合計スコアが大きいほど、機能的依存および死亡のリスクが高くなる。

Lachsらによって、高齢患者のスクリーニング検査法が開発された ([SAO-Fを参照](#))<sup>24</sup>。このスクリーニング検査によって、多数の領域、例えば視力、聴力、腕/脚の可動性、尿失禁、栄養、精神状態、抑うつ、ADL-IADL、

家庭環境および社会的支援などが速やかに評価される。Lachsのスクリーニング検査は医師 (または診療所職員) によって実施され、CGAが必要か否かを検討するうえで極めて有用であると考えられる。

苦痛の評価を行うため、迅速スクリーニング検査 (すなわち、苦痛温度計 : Distress Thermometer) が、NCCN支持療法委員会のひとつであるNCCN苦痛管理委員会によって特に開発された ([NCCNの苦痛管理ガイドラインを参照](#))<sup>29,30,31</sup>。患者は検査の前に、速やかにこの苦痛評価ツールに記入することができる。このツールにより、医師に潜在的問題点を警告することが可能である。このツールでは、癌患者が現実的 (住宅、保険など)、家族的、感情的 (抑うつなど)、精神的および身体的 (倦怠感、疼痛、呼吸、食事、睡眠) 問題を抱えているか否かが検討される<sup>32</sup>。NCCN苦痛温度計とさらに包括的な病院不安およびうつ尺度 (HADS) とはよく相関する<sup>29,31</sup>。

Salibaらによって、VES-13 (高齢者脆弱性調査) と呼ばれ、患者が自宅で、あるいは診療所内で速やかに記入できる有用な質問票が作成された ([SAO-Gを参照](#))<sup>26</sup>。VES-13スコアが3以上の場合、患者は脆弱ということになる。65歳以上のメディケア受益者6205例において、この質問票が検討された。VES-13により、高齢の患者に機能低下または死亡のリスクがあるか否かが検討される。この質問票の利点は、診療所内で患者を診察するに要する時間が短縮される点である。この調査表では、年齢、健康の自己評価、身体的機能の限界および機能的障害が検討される。VES-13は、EORTC(欧州癌研究・治療機構 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer)における高齢者に対する公式のスクリーニング検査である。

将来的には、臨床検査を用いて高齢患者に機能低下または死亡のリスクがあるか否かを評価することが考えられる。71歳以上の自宅居住の高齢者の死亡と機能的依存が高用量のインターロイキン-6およびD-ダイマーと関連することをCohenらは立証した<sup>33</sup>。さらに、認知能力の低下がD-ダイマー高値と関連することが判明している<sup>34</sup>。したがって、炎症マーカー

(インターロイキン - 6 およびD - ダイマー) は高齢患者の身体的年齢を予測することに利用できると考えられる。

### 治療合併症の改善

癌治療を受けるメリットとしては生存期間の延長、QOL および機能の維持および向上、症状の苦痛緩和がある。癌治療を受けるリスクとしては、手術、放射線治療、および細胞毒性のある化学療法に伴う合併症がある。高齢者の化学療法に伴う合併症として、好中球減少症、貧血、出血、粘膜炎、心毒性、神経毒性などが挙げられ、それらによって機能的依存を引き起こすと考えられる。化学療法は認知、機能、平衡、視覚、視力、聴覚、排泄および気分にも影響を及ぼす<sup>23</sup>。

治療に伴う合併症の発生しやすさに関して、高齢の患者は特に重症で遷延する骨髄抑制および粘膜炎を発現するリスクがあり、心筋症リスクが高く、中枢および末梢性神経障害のリスクも高いと考えられる。化学療法を施行中の多数の癌患者で、化学療法の副作用として、あるいは直接腫瘍に起因して、感染症（一部好中球減少を伴う）、脱水症、電解質異常および栄養失調のリスクがある。細胞毒化学療法を受けている高齢癌患者において、これら合併症が組み合わさることにより、謾妄リスクが増大する<sup>23</sup>。

癌に伴う倦怠感とは、癌または癌治療に関連して発現し、通常の機能を果たすことができなくなる『疲れた』という持続的で主観的な感覚である。進行癌における倦怠感有病率は50%~70%以上である<sup>35</sup>。患者は、倦怠感を最も悲惨な癌および癌治療関連症状のひとつだと認めており、ほとんどの患者が薬物投与による管理が可能な疼痛または悪心・嘔吐よりも倦怠感に苦しんでいる<sup>36,37</sup>。典型的な疲労と対照的に、癌に伴う倦怠感は睡眠や休息によっても回復せず、おそらく癌患者の睡眠パターンが異常であるためだと考えられる。特に既にIADLに依存のみられる患者では、当然、倦怠感によって機能的依存に陥ると推測される<sup>38</sup>。

倦怠感のスクリーニングは簡単なスクリーニング質問紙を用いて行うこと

ができる([NCCN癌に伴う倦怠感ガイドラインを参照](#))。倦怠感のスクリーニングには、簡易スクリーニングツール、つまり、「前回の来院日以降に経験した最悪の倦怠感を0~10(0=倦怠感がない、10=最悪の倦怠感)の尺度で評価すると?」というものが利用できる。倦怠感を引き起こす因子は多数あり、例えば、疼痛、情緒的苦痛、貧血、併存症、睡眠障害などが挙げられ、その多くが治療可能である。もちろん、最良の方法は高齢者の機能的依存を引き起こすあらゆる倦怠感を回避することである。エネルギーの維持、運動プログラム、ストレス管理、睡眠療法および精神刺激薬などは、介入手段としての有用性が証明されている。癌に伴う倦怠感とうつ病は、同時に発現することが多い。そのため、倦怠感を訴える患者に対して、うつ病の有無についても評価すべきだと考える(高齢者うつ病尺度など)<sup>39,40,41</sup>。

根治を目標とした治療(外科手術、放射線治療または化学療法など)に耐えられる患者に対して特に考慮すべき要件をアルゴリズムで示し([SAO-2を参照](#))、以下に記述する。

### 外科手術

一般的に年齢は主に考慮すべき手術リスクではないが、患者の身体的状態は評価する必要がある。高齢者に外科治療を選択肢として考慮する場合、患者の健康状態および併存症の有無は年齢よりもさらに重要な因子である<sup>42</sup>。SIOG(国際老年腫瘍学会議)で発表された外科手術に関する専門調査会(Surgical Task Force)の報告によると、多くの癌(乳癌、胃癌、肝癌)に関する高齢患者の術後転帰と、同じ条件下にある若齢患者の術後転帰との間に著しい差は認められなかったとのことである<sup>43</sup>。高齢者癌の術前評価(PACE)は高齢癌患者の手術に対する適性をまとめることを目的とした現在進行段階にある国際共同試験であるが、言い換えれば、この試験結果により、臨床医は詳細な情報を得た上で高齢者にとって最適な治療方法を選択し、決断することが可能になる<sup>44</sup>。この試験の予備試験結果によると、健康状態(PS)、日常生活動作(ADL)および手段的日常生活動作(IADL)は手術の対象となる患者を選択する上で有用で、術後転帰を予

測する上でも有用であると考えられるとのことである<sup>45</sup>。

## 放射線治療

放射線治療 (RT)は高齢癌患者、特に外科手術および化学療法が不適応である患者にとって有益である。RTは根治目的もしくは苦痛緩和目的のどちらかで実施される<sup>46</sup>。実施可能な様式は2種類あり、外照射療法または近接照射療法のいずれかである。局所腫瘍のコントロールには長期コースの外照射療法を用いる一方、苦痛緩和および症状のコントロールには少分割照射レジメンを用いる。少分割照射法は従来のRT線量に耐えられない患者に対する代替治療選択肢となる可能性がある<sup>47</sup>。文献から入手可能なデータは、放射線治療は高齢癌患者に非常に有効で十分忍容性があり年齢は放射線治療の制限要因にはならないとしている<sup>48,49,50</sup>。

CGA はベースラインの機能状態を設定するために放射線治療前に実施すべきである。並行して化学療法と放射線療法を併用する場合は特別な注意をもって実施するべきである。毒性 (副作用) を減らすために化学療法薬の用量を変更することも考えられる。

## 化学療法

いくつかの後向き試験により、化学療法による毒性が70歳を越える高齢者で重症化あるいは遷延することはない、と報告されている<sup>7,51-54</sup>。これらの試験で、年齢自体は癌化学療法に対する禁忌ではないことが証明されるため、これらの試験は重要である。しかし、これらの試験結果は、下記の理由により、一般化することはできない。

- ・ 80歳以上の患者はごく少数である。そのため、最高齢の患者に関して最小限の情報しか入手することができない。
- ・ これらの試験に参加した高齢者は、共同研究班プロトコールの選択基準による高度の選択を受けた患者であり、おそらくほとんどの高齢患者より健康であったと考えられるため、一般の高齢者母集団を代表す

るものではなかった。

- ・ これらの試験で用いられたレジメンの多くで、用量強度が現在使用されているものより低かった。

高齢患者では化学療法は疾患の特性および患者の健康状態に基づき、個別に実施すべきである。CGAは化学療法を治療選択肢として考慮する際に患者の適切な選択で役立つ可能性がある。

## 造血細胞増殖因子

好中球減少症は化学療法、特に高齢者に対する化学療法に伴う主な用量制限毒性である。高齢の大細胞リンパ腫患者を対象とした幾つかの前向き試験は、CHOP様化学療法 (シクロホスファミド、塩酸ドキシソルビシン[オンコビン]、ビンクリスチン、プレドニゾン)<sup>55-61</sup>を受けている65歳以上の患者に好中球減少を伴う感染症の発症率が50%程度であることを示した。増殖因子によって治療的反応の亢進および生存期間の改善が認められた試験結果に基づき、AML (急性骨髄性白血病) のために導入化学療法または地固め化学療法を受けている60歳以上の患者に対して増殖因子を予防的に用いることが推奨される。さらに、増殖因子によって入院期間が一貫して短縮されるため、費用も節約されることが考えられる(GELOAM 試験)<sup>62-66</sup>。

また、さまざまな試験から入手可能なデータは、70歳を過ぎると骨髄毒性リスクが増大することを示す<sup>67,68,69</sup>。ECOG (東部腫瘍学共同研究班:

Eastern Cooperative Oncology Group) プロトコールにしたがい、

肺癌患者に治療を行ったLangerらの試験においても、同様の結論に至った<sup>70</sup>。Rocha Limaらは高齢の肺癌患者では、治療後に骨髄毒性が強く発現することを発見した<sup>71</sup>。Nerubauerらも、小細胞肺癌のためにパクリタキセル+カルボプラチンを週1回投与されている高齢患者では好中減少症が生じることを発見した<sup>72</sup>。高齢者でのリンパ腫に関する少なくとも8件の前向き試験から、骨髄抑制リスクが若齢患者と比較して高いことが明らかになった<sup>56-59,73,74,75</sup>。

リンパ腫試験データから以下のことが示される。

- ・ 骨髄抑制リスクは、65歳までに大幅に増大する。
- ・ 骨髄抑制リスクは、増殖因子を使用した場合50%抑制される。
- ・ 70歳以上の患者における好中球減少を伴う感染症による死亡率は5%～30%である。
- ・ 化学療法剤の減量により、治療効果が減少する場合がある。
- ・ このような状況で増殖因子を使用することが費用増大を招くとは考えられず、高齢者における好中球減少を伴う感染症による長期入院が抑制されるとすれば、費用は節約されるとすら考えられる。

遺伝子組み換え型の顆粒球コロニー刺激因子を予防的に用いた複数の対照臨床試験結果によるメタ分析は、同コロニー刺激因子に発熱性好中球減少症のリスクを減らす有効性があることを確認した<sup>76</sup>。増殖因子とトポシメラーゼII阻害剤の併用によって急性白血病リスクが増大する可能性に懸念が抱かれている<sup>77</sup>。これらの警告にもかかわらず、増殖因子の使用は、本患者群に対する治療向上のために確立された最善の手法であると考えられる<sup>78</sup>。EORTC(欧州癌研究・治療機構European Organisation for Research and Treatment of Cancer)は顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を高年齢患者に予防的に使用することに関して類似の勧告を発表した<sup>79</sup>。

65歳以上のリンパ腫患者の治療のため、CHOPまたはCHOP様化学療法と併用して造血細胞増殖因子を予防的に使用することをNCCNガイドラインは推奨している。

### 減量および代替薬

年齢とともに薬物動態および薬力学は変化し、正常組織の薬剤毒性による合併症への感受性が増大する。一般的にこのような変化はいずれも化学療法のリスクを増大する<sup>80-83</sup>。関心が持たれる薬力学的変化として、DNA損傷の修復低下および毒性リスクの増大などが挙げられる。重大な関心が持たれる薬物動態変化としては、糸球体濾過率(GFR)の低下および水溶

性薬物の分布容積の減少などが挙げられる。薬物の肝取り込みおよびチトクロムP450酵素活性も年齢とともに低下するが、その変化が癌化学療法に及ぼす影響は明らかではない。

腸による吸収も年齢とともに低下すると考えられるが、抗腫瘍薬のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすとは考えられない。

抗腫瘍薬の薬物動態には予測しえない部分もあるため、用量はその薬物が発現する毒性レベルに従い調整するべきである。しかし、治療効果を確保するには適切な量の投与が必要である。Extermannらによって、化学療法による患者当たりの平均毒性リスクを推定するために便利な指標(MAX2)が考案された<sup>84</sup>。

GFRは年齢とともに低下するが、それは多くの薬物排泄の遅延を意味する。腎排泄の遅延により、親化合物(カルボプラチン、オキサリプラチン、メソトレキサート、ブレオマイシン)が腎より排泄される薬剤や、活性化代謝物(イダルビシン、ダウノルビシン)または毒性代謝物(高用量のシタラビン)に変換される薬剤の毒性が増幅する可能性がある<sup>9</sup>。全身毒性を軽減するために、こうした腎排泄の薬物および親化合物が胆道から排泄される薬物に関しては、糸球体濾過率を測定して用量調節を考慮しなければならない。高用量でシタラビンを使用する場合、神経毒性を回避するために特に注意するべきである。高齢患者は毒性代謝物アラウリジンの腎排泄が低下していること、小脳の脆弱性が亢進していることから、このレジメンによる毒性に対する感受性が特に高い。

アントラサイクリン系薬剤投与は心毒性の増大を伴う。リスク因子として、累積用量、特に550mg/m<sup>2</sup>を超える累積用量、高血圧、心疾患の既往歴、高齢であることが挙げられる。アントラサイクリンに誘発された心筋症はうっ血性心不全(CHF)を引き起こす可能性がある。ほかの抗腫瘍薬はアントラサイクリン誘発の心毒性に追加して影響を及ぼす可能性がある<sup>85</sup>。ペグ化リポソーマルドキソルビシンは心毒性が少なく<sup>86,87</sup>、その有効性がドキソルビシンに匹敵する場合、70歳以上の患者に代替薬として有用で

あり、特に転移性乳癌に有用であると考えられる<sup>88</sup>。無作為化臨床試験においては、鉄キレート剤の1種であるデクスラゾキサンは心毒性を減らすことが示された<sup>89,90</sup>。さらに、週1回投与のタキサン系薬剤、ビノレルビン、ゲムシタビンおよびカペシタビンなど幾つかの薬剤の方が毒性プロフィールが好ましく、高齢者に対して安全に使用できると考えられる。カペシタビンは経口製剤であり、在宅治療が可能になるため、その減量投与は特に都合が良い<sup>91,92</sup>。さらに、カペシタビンは5-フルオロウラシルのプロドラッグであり、腫瘍で活性化するため、正常組織は影響を受けることはほとんどない。

NCCNガイドラインは、CHFの症状がある患者は駆出率に関係なく全ての患者、および駆出率が45%未満である無症候性CHF患者にはアントラサイクリン系薬剤の投与をするべきではないと勧告している。この分類の患者にはリポソームドキシソルビシン、デクスラゾキサンの投与または代替の治療選択肢を考慮するべきである。

## 貧血

貧血は化学療法に伴う毒性の危険因子とされるが、薬物の最高濃度の上昇と薬物の毒性を増大させる分布容積の減少の原因因子の1つである。少なくとも3件の試験で得られたエビデンスにおいて、貧血によって骨髄抑制が亢進したり水溶性薬物の分布容積が減少しうることが示唆されている<sup>93,94</sup>。また、貧血によって心血管疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患による死亡、あるいは認知症も引き起される<sup>95-98</sup>。分布容積と赤血球との関係が多数の試験で確認されているため、貧血は造血細胞増殖因子を用いてヘモグロビン濃度を12g/dL以上に維持することにより予防可能である。ヘモグロビン濃度を12g/dL以上に維持することについては、ヘモグロビン濃度が11g/dL~13g/dLの間に保つことにより、倦怠感を適度に取り除くことが出来ることを示す複数の試験により支持されている<sup>99,100</sup>。化学療法に伴い10g/dL未満の貧血を示す患者にエポエチンを治療選択肢の1つとして使用することについては、[NCCN癌およびその治療に伴う貧血ガイドライン](#) および米国臨床腫瘍学会/米国血液学会のガイドライン双方によって推奨

されている<sup>101</sup>。

鉄の経口製剤または注射剤にエリスロポエチンを補足投与することも有益であると考えられる。このことは高齢者に特異的というわけではないがエポエチンまたはダルベポエチンが投与された患者には適切である。2件のランダム化二重盲検プラセボ対照試験より、遺伝子組み換え型のエリスロポエチンの投与を受けている癌患者では、生存期間が統計的有意に短縮することが報告されており、懸念される<sup>102,103</sup>。この試験は米国食品医薬品局(FDA)および業界スポンサーによって解析され、組換えエリスロポエチン以外の因子が転帰不良の一因となっているか否か検討された。しかし、確定的結論には至らなかった。死亡率増加が報告された試験では、ヘモグロビン目標値が組換えエリスロポエチン処方情報の推奨濃度より高めに設定されていた<sup>104</sup>。

## 下痢

下痢は多数の化学療法薬に伴う副作用としてよく知られており、特に5-フルオロウラシルおよびイリノテカンを含むレジメンの場合その副作用は強くなる。化学療法に誘発される下痢(CID)は化学療法の中止および臨床効果の低下につながる可能性がある。持続的かつ重症の下痢に伴う水分喪失は脱水症状、腎不全、および電解質の不均衡を引き起こす可能性がある。CIDに対するエビデンスに基づく治療方法はない。近年、ASCO(米国臨床腫瘍学会)はCIDの治療に関するガイドラインを発表した<sup>105</sup>。このガイドラインは下痢の発症時にその重症度を診断する包括的評価を勧告している。さまざまな臨床試験結果に基づき、ASCOガイドラインは軽度から中等度の下痢にロペラミドによる治療を勧告している。ロペラミドが効かない重度の下痢またはCIDの治療にはオクトレオチド(重度の脱水症状である患者には皮下注射または静注)による治療を勧告している。放射線治療により誘発された下痢に対する有効な薬理的介入はない。

化学療法に誘発された下痢を伴う患者は積極的に水分補給を行うべきである。経口製剤が効かない場合、オクトレオチド投与による薬理的治療が

推奨される。

## 粘膜炎

口腔粘膜炎および消化管粘膜炎は放射線治療および化学療法、特にフルオロピリミジン系薬剤を投与した後に発症する深刻な合併症である。粘膜炎のリスクは年齢とともに増大するため、癌治療に伴う病的状態の発生率と死亡率も増大する。口腔粘膜炎および消化管粘膜炎の予防、評価、治療に関するガイドラインは国際癌支持療法学会（MASCC）および国際口腔腫瘍学会（ISOO）において構築されてきた<sup>106</sup>。粘膜炎予防には経口カペシタビンを静注フッ化ピリミジンの代わりに使用することが挙げられる。一旦粘膜炎が発症すると患者は輸液静注により十分水分補給し続けなければならない、必要であれば入院加療となる。

近年まで粘膜炎を有効に治療することを示す薬物はなかった。2004年、FDAは造血幹細胞移植を必要とするような骨髄毒性の強い治療を受ける血液癌患者の、口腔粘膜炎の治療用に遺伝子組み換え型ヒトケラチノサイト成長因子（KGF）であるパリフェルミンである（Kepivance™）を承認した<sup>107</sup>。Rosenらは近年、パリフェルミンは十分な忍容性があり、フルオロウラシルを基本とした化学療法を受けている転移性結腸直腸癌患者の口腔粘膜炎を著しく減少させたと報告した<sup>108</sup>。しかし、血液癌以外の癌でのパリフェルミンの安全性および有効性はまだ確立されていない。最近、グルタミンの新しい時間制御放出製剤であるSaforisがアントラサイクリンを基本とした化学療法を受けている乳癌患者の口腔粘膜炎管理に有望であると考えられている<sup>109</sup>。

## 疾患固有の問題

年齢に関連した疾患特異的な問題がいくつか特定されている（[SAO-Cを参照](#)）。これらの問題が生じる理由として、癌によっては高齢者と若齢者とで病態が異なること、高齢者では治療に対する忍容性が低下していることなどが挙げられる。NCCN高齢者癌委員会は、これらの問題を腫瘍特異的

なNCCNガイドライン内で探究すべきだと考えている。AML治療による合併症の重篤さを考慮して、NCCN高齢者がん委員会は、高齢のAML患者の治療を、AMLの治療および支持療法に熟練した施設に限るよう推奨している。過去10～15年間で、高齢AML患者の治療成績はあまり改善していない（[NCCNの急性骨髄性白血病ガイドラインを参照](#)）。このように、高齢のAML患者を対象とした臨床試験（用量強度の低い治療について検討する試験など）が求められる。

## 要約

加齢は個人差が大きいため、癌治療が適切か否かを示す最善の指針は、高齢患者を慎重に評価することによって得られると考えられる（[SAO-1を参照](#)）。スクリーニングを用いることにより、総合評価（CGAなど）が有益となる患者を特定することが可能である。平均余命、予備機能または治療合併症リスクの推定において、暦年齢は信頼することができない。NCCN高齢者がんガイドラインに記載された基準を用いて慎重に評価すると、高齢患者は次の3群に分かれる。

- 機能的に自立し（すなわち、ADLおよびIADL自立）、併存症がなく、そのためほとんどの標準的癌治療が候補となる患者
- 重大な機能障害や複雑な併存症があり（すなわち、ADLの1つ以上に依存を認め、重症の併存症または老人病候群の進行〔重度痴呆など〕がみられる）、緩和療法のみが候補となる患者
- 中等度の機能障害がみられ（すなわち、1群と2群の間）、延命的な治療を目指した治療には耐えることができないが、一部の特殊な薬物療法アプローチ（例えば、化学療法の初回投与は減量投与とし、忍容性をみながら、その後漸増投与を行うなど）は有益だと考えられる患者<sup>89</sup>。

3群全ての患者は、癌死あるいは存命中に合併症を発症することが予想される。第4群として、期待余命が短く、癌による病的状態が生じにくい患者などが挙げられる。これらの患者は症状管理および支持療法を受けることが可能である。

治癒的治療に耐えることが可能だと考えられる高齢患者には特別なニーズがある。一般的に、年齢は手術リスクにおける最大要件ではない。しかし、放射線療法／化学療法の併用には慎重になるべきである。化学療法の用量調節が必要になることも考えられる。化学療法によって問題（神経毒性、心毒性、粘膜炎など）が引き起こされる可能性はあるが、これらはNCCN高齢者癌ガイドラインの固有の推奨事項を適用することによって軽減または予防可能である（[SAO-2](#)）。

#### NCCN 高齢者のがん治療ガイドライン委員会に関する情報公開

NCCN ガイドラインを作成するための各委員会が開催された当初、委員会委員は研究援助、諮問委員会委員、または基調演説への参加といった形で財政援助を受けていることを公開していた。委員会委員は Amgen Inc 社、Genentech Inc 社、Lilly 社、Novartis 社、Ortho Biotech 社、Sanofi-Aventis 社から援助を受けていることを示唆する。一部の委員会委員は企業から全く援助を受けていない。委員会は、いずれの委員も委員会審議への参加を容認し難い程度の企業利害関係を有する者がいないことを確認した。

## 参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
2. Balducci L, Beghe' C. Cancer and age in the USA. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:137-145.
3. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22:4626-4631.
4. Saltzstein SL, Behling CA. 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: a study of 37,318 patients from SEER. *J Surg Oncol* 2002;81:113-116.
5. Extermann M. Management issues for elderly patients with breast cancer. *Curr Treat Options* 2004;5:161-169.
6. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-1097.
7. Christman K, Muss HB, Case LD, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience. *JAMA* 1992;268:57-62.
8. Chen H, Cantor A, Meyer J, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer* 2003;15:1107-1114.
9. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology.* 2006;20(2):135-152.
10. Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C, Pientka L, Höffken K. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. *Cancer Control.* 2007;14(1):44-56.
11. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: *Critical Reviews in Oncology and Hematology.* 2005;55(3):241-252.
12. Rao AV, Seo PH, Cohen HJ. Geriatric assessment and comorbidity. *Semin Oncol* 2004;31:149-159.
13. Repetto L, Comandini D, Mammoliti S. Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:147-152.
14. Ingram SS, Seo PH, Martell RE, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol* 2002;20:770-775.
15. Extermann M. Older patients, cognitive impairment, and cancer: an increasingly frequent triad. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3(4):593-596.
16. Rao SS. Prevention of falls in older patients. *Am Fam Physician.* 2005;72(1):81-88. 17. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2004;328(7441):680.
17. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2004;328(7441):680.
18. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003(4):Art. No. CD000340.
19. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: A framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2750-2756.

20. Walter LC, Lindquist K, Covinsky KE. Relationship between health status and use of screening mammography and Papanicolaou smears among women older than 70 years of age. *Ann Intern Med* 2004;140:681-688.
21. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996;77:395-401.
22. Balducci L, Extermann M. Cancer and aging: An evolving panorama. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1-16.
23. Naeim A, Reuben D. Geriatric syndromes and assessment in older cancer patients. *Oncology* 2001;15:1567-1577.
24. Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM Jr, et al. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med* 1990;112:699-706.
25. Moore AA, Siu AL. Screening for common problems in ambulatory elderly: clinical confirmation of a screening instrument. *Am J Med* 1996;100:438-443.
26. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1691-1699.
27. Fried L, Tangen C, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M146-M156.
28. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999;130:945-950.
29. Trask PC, Paterson A, Riba M, et al. Assessment of psychological distress in prospective bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:917-925.
30. Patrick-Miller LJ, Broccoli TL, Much JK, Levine E. Validation of the Distress Thermometer: A single item screen to detect clinically significant psychological distress in ambulatory oncology patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22(14\_suppl):6024.
31. Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, et al. Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients. *Cancer* 2005;103:1494-1502.
32. Fleishman SB. Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:119-123.
33. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003;114:180-187.
34. Wilson CJ, Cohen HJ, Pieper CF. Cross-linked fibrin degradation products (D-dimer), plasma cytokines, and cognitive decline in community-dwelling elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1374-1381.
35. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain, and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:150-157.
36. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit of chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-3425.
37. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997;34:4-12.
38. Berger AM, Farr L. The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:1663-1671.
39. Respini D, Jacobsen PB, Thors C, et al. The prevalence and correlates of fatigue in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:273-279.
40. Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA. Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003;8:229-240.

41. Jacobsen PB. Assessment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:93-97.
42. Ramesh H, Pope D, Gennari R, Audisio R. Optimising surgical management of elderly cancer patients. *World Journal of Surgical Oncology*. 2005;3(1):17.
43. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, et al. The surgical management of elderly cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40(7):926-938.
44. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative Assessment of Surgical Risk in Oncogeriatric Patients. *Oncologist*. 2005;10(4):262-268.
45. Audisio RA, Ramesh H, Pope DP, et al. Preoperative assessment of cancer in the elderly (PACE): Interim analysis. *ASCO Meeting Abstracts*. 2005;23(16\_suppl):8028.
46. Zachariah B, Balducci L. Radiation therapy of the older patient. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(1):131-167.
47. Donato V, Valeriani M, Zurlo A. Short course radiation therapy for elderly cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;45(3):305-311.
48. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV, Casey L, Greenberg HM, DelRegato JA. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: A study of effectiveness and side effects. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys*. 1997;39(5):1125-1129.
49. Mitsuhashi N, Hayakawa K, Yamakawa M, et al. Cancer in Patients Aged 90 Years or Older: Radiation Therapy. *Radiology*. 1999;211(3):829-833.
50. Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, Rush S. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(5):526-530.
51. Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer. The elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 1984;2:1406-1414.
52. Ibrahim NK, Frye DK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin-based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome. *Arch Intern Med* 1996;156:882-888.
53. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: Patient perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1580-1584.
54. Giovannozzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, et al. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials. An Illinois Cancer Center Study. *J Clin Oncol* 1994;12:2447-2452.
55. Zinzani PG, Storti S, Zaccaria A, et al. Elderly aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma: First-line VNCOP-B regimen: Experience in 350 patients. *Blood* 1999;94:33-38.
56. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP vs CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-2539.
57. Gomez H, Mas L, Casanova L, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol* 1998;16:2352-2358.
58. Bastion Y, Blay J-Y, Divine M, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Disease presentation, response to treatment, and survival. A Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997;15:2945-2953.
59. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al. The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. *Leuk Lymphoma* 1996;22:483-493.

60. O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S, et al. In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma: results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:2250-2257.
61. Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:269-273.
62. Rowe JM, Andersen J, Mazza JJ, et al. Phase III randomized-placebo controlled study on granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in adult patients with acute myelogenous leukemia. A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 1995;86:257-263.
63. Schiffer CA. Hematopoietic growth factors as adjuncts to the treatment of acute myelogenous leukemia. *Blood* 1996;88:3675-3685.
64. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:1671-1677.
65. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia: A Southwest Oncology Group Study (9031). *Blood* 1998;91:3607-3615.
66. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging: Clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;16:251-268.
67. Begg CB, Carbone PP. Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1983;52:1986-1992.
68. Crivellari D. Results of adjuvant treatments in breast cancer patients over 70 years old: the IBCSG experience. *International Breast Cancer Study Group. Tumori* 2002;88:S81-82.
69. Balducci L, Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004;100:6-11.
70. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:173-181.
71. Rocha Lima CM, Herndon JE 2nd, Kosty M, et al. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2002;94:181-187.
72. Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J, et al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. *J Clin Oncol* 2004;22:1872-1877.
73. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3974-3979.
74. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003;101:3840-3848.
75. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3041-3050.
76. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am Journal of Med* 2002;112(5):406-411.
77. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003;101(10):3862-3867.

78. Lyman GH, Kuderer N, Agboola O, Balducci L. Evidence-based use of colony-stimulating factors in elderly cancer patients. *Cancer Control*. 2003;10(6):487-499.
79. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force Guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:2264-2272
80. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:193-212.
81. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control*. 2007;14(1):32-43.
82. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, et al. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1213-1242.
83. Lichtman SM, Skirvin JA. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:1743-1755.
84. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, et al. MAX2-a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. *Eur J Cancer* 2004;40:1193-1198.
85. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiac toxicity of Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7685-7696.
86. Safra T. Cardiac Safety of Liposomal Anthracyclines. *Oncologist*. 2003;8(suppl 2):17-24.
87. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): Reduced clinical cardiac toxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m<sup>2</sup>. *Ann Oncol*. 2000;11(8):1029-1033.
88. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiac toxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil(R)) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(3):440-449.
89. Swain S, Whaley F, Gerber M, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-1332.
90. Swain S, Whaley F, Gerber M, Ewer M, Bianchine J, Gams R. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1333-1340.
91. Comella P, Natale D, Farris A, et al. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005;104(2):282-289.
92. Feliu J, Escudero P, Llosa F, et al. Capecitabine As First-Line Treatment for Patients Older Than 70 Years With Metastatic Colorectal Cancer: An Oncopaz Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3104-3111.
93. Pierelli L, Perillo A, Greggi S, et al. Erythropoietin addition to granulocyte colony-stimulating factor abrogates life-threatening neutropenia and increases peripheral blood progenitor-cell mobilization after epirubicin, paclitaxel, and cisplatin in combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:1288-1296.
94. Silber JH, Fridman M, Di Paola RS, et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:2392-2400.
95. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14-18.
96. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-1744.
97. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly

- patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236.
98. Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, et al. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1122-1130.
99. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95:888-895.
100. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-2882.
101. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-4107.
102. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-1260.
103. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4:459-460.
104. Lipman AJ, Lawrence DP. The management of fatigue in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 2004;18:1527-1534.
105. Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2918-2926.
106. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-2046.
107. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2590-2598.
108. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, et al. Palifermin Reduces the Incidence of Oral Mucositis in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Fluorouracil-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5194-5200.
109. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Satoris for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer*. 2007;109(2):322-331.