進行がん患者における生物学的予後スコア Biological Prognostic Score の開発と 外的妥当性の前向き検証 —Palliative Prognostic Index との比較—

大道 雅英¹⁾, 成田 昌広²⁾, 青沼架佐賜³⁾, 宗像 康博⁴⁾, 山本 直樹⁵⁾,
佐藤 裕信⁵⁾, 村上 真基⁶⁾, 高橋 陽⁷⁾, 森田 達也⁸⁾, 杉本 典夫⁹⁾

1) 愛和病院 緩和ケア科, 2) 長野市民病院 麻酔科, 3) 同 小児科, 4) 同 外科, 5) 新生病院 緩和ケア科,
6) 救世軍清瀬病院 緩和ケア科, 7) 東松戸病院, 8) 聖隷三方原病院 緩和支援診療科, 9) 杉本解析サービス

【目的】進行がん患者の血液検査値のみを用いる生物学的予後スコアを開発し、妥当性を確かめた。【方法】緩和ケア病棟の患者(開発群)を対象に血液検査値、年齢、性別、がん種を独立変数、死亡を従属変数とするパラメトリック生存時間解析を行い生物学的予後スコア Biological Prognostic Score(BPS)を開発した。次に、異施設の積極的がん治療を終了または差し控えた患者(検証群)で前向きに BPS と Palliative Prognostic Index(PPI)の精度を検証した。【結果】開発群 122 例よりコリンエステラーゼ、血中尿素窒素、総鉄結合能から成る BPS を得た。検証群 195 例で 1-9 週生存予測の ROC 曲線下面積は BPS=0.76-0.86, PPI=0.69-0.73 であった。【考察】BPS の妥当性が示唆された。今後、多施設での検証と TIBC に代わる一般的な項目の探索が必要である。
Palliat Care Res 2015; 10(4): 251-58

Key words: 進行がん, 緩和ケア, 予後予測, 外的妥当性, Palliative Prognostic Index

緒言

がん緩和ケアにおいて生命予後の予測は重要であり、患者・家族の目標設定、主治医の意思決定、ホスピスプログラムへの紹介のタイミングなどに関連する¹⁾。

例えば、日本緩和医療学会の「終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン」の対象となるのは、予後が約 1 カ月以内と考えられる患者であり²⁾、通常、深い持続的鎮静の対象となる患者の予後は、数日以下であるといわれる³⁾。

これまでに、いくつかの優れた予後予測ツールが報告されている⁴⁻⁷⁾。妥当性が確認されているものとして、Palliative Prognostic(PaP) Score, Palliative Prognostic

Index(PPI)が広く知られる^{8,9)}。

PaP は高い精度が報告されているが^{8,10-13)}、臨床的予後予測が計 17.5 点中 8.5 点を占める。臨床的予後予測は主観的要素を含み、医師の主観的評価がない場合に算出できない^{1,6,7)}。

PPI は主観的要素が少ないが、せん妄の評価が計 15 点中 4 点を占める。せん妄、とくに低活動型せん妄は見逃されやすく¹⁴⁾、正確な評価のために臨床判断を要する⁶⁾。

われわれは主観や経験の影響を受けず客観性が優れ、かつ精度が高い予後予測ツールを開発すること目的として、血液検査値のみから算出できる生物学的予後スコア Biological Prognostic Score(BPS)を開発し、予測精度を前向きに検証した。BPS の比較対象として、広く知られる予後予測ツールの中で、主観的要素の少なさにおいて BPS と似る PPI を選択した。

方法

開発群で後ろ向き研究を行い、BPS を作成した。

その後、検証群で前向き研究を行い、BPS の精度と外的妥当性を調査した。

受付日 2015 年 8 月 27 日 / 改訂日 2015 年 10 月 29 日 / 受理日 2015 年 11 月 3 日

Corresponding Author: 大道雅英
愛和病院 緩和ケア科
〒380-0904 長野県長野市鶴賀七瀬中町 1042
TEL 026-226-3863 FAX 026-223-7168
E-mail: masahide.omichi@gmail.com

1. 対象

(1) 開発群

2006年4月から2009年3月に新生病院緩和ケア病棟に入院し死亡した20歳以上の進行がん患者のうち、積極的がん治療を終了または差し控えており、血液検査を実施し、本研究への同意が得られた例を適格例とした。進行がんの定義は、根治的治療が不可能な患者とした。血液検査は、患者・家族の希望に基づいて緩和ケア医が血液検査による症状や病態の評価が必要と判断した場合に実施した。血液検査を2回以上実施した患者では、初回のみを解析対象とした。対象の血液検査の実施から死亡までの日数を生存期間と定義した。

(2) 検証群

2011年7月から2014年3月に長野市民病院一般病棟で緩和ケアチームが介入し、同院一般病棟または他院で死亡した20歳以上の進行がん患者のうち、積極的がん治療を終了または差し控えており、BPS算出が可能な血液検査とPPIの評価が実施され、本研究への同意が得られた例を適格例とした。進行がんの定義は、根治的治療が不可能な患者とした。血液検査は、主治医が臨床的必要性を認めた場合に実施され、緩和ケアチーム担当医が既存検体の検査結果からBPSを算出した。主治医が指示した検査項目内にBPS算出に必要な項目が含まれていない場合は、緩和ケアチーム担当医が残余検体での必要項目の検査を追加した。BPS算出が可能な血液検査を2回以上実施した患者では、初回のみを解析の対象とした。対象の血液検査の実施から死亡までの日数を生存期間と定義した。PPIは、対象の血液検査と同じ日に緩和ケアチーム担当医が評価した。

除外基準として、以下の手順を用いた。まず、開発群と異なる施設での外的妥当性を検証するため、新生病院から入院、または同院へ退院した例を除外した。次いで、以下の患者を除外した。1) 脳脊髄腫瘍、2) 化学療法・ホルモン療法を導入予定または継続中、または手術療法・放射線療法・化学療法の実施からの期間が28日未満、または低侵襲治療(ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓療法、内視鏡的胆道ドレナージなど)の実施からの期間が10日未満、3) 透析療法を導入予定または継続中であった場合。

2. 統計解析

(1) 開発群

生存期間と19個の独立変数、すなわち年齢、性別、がん種、ヘモグロビン量、白血球数、好中球比率、リンパ球比率、好中球/リンパ球比、C反応性蛋白、アルブミン、コリンエステラーゼ cholinesterase (ChE)、乳酸デヒドロゲナーゼ、血中尿素窒素 blood urea nitrogen (BUN)、クレアチニン、カリウム、推算糸球体濾過量、高比重リポタンパクコレステロール、遊離トリヨード

サイロニン、総鉄結合能 total iron-binding capacity (TIBC)を調査した。

次に、データ解析と予後予測式の作成を統計専門家に委託し、1) 年齢、性別、がん種、血液検査値を独立変数、死亡を従属変数として指数分布モデルによるパラメトリック生存時間解析¹⁵⁾を適用し、前進的変数増減法 stepwise forward selection method による変数選択を行った。続いて、2) 変数選択によって予後予測式のモデル候補を複数求め、それぞれのモデルの当てはまりの良さ(対数尤度など)と変数の臨床的意義や使いやすさを総合的に吟味し、最良のモデルの変数を選択した。そして、それらの変数を組み合わせてBPSを含む予後予測式を作成した。パラメトリックモデルは、予後予測の外挿、すなわちデータが存在しない範囲の生存期間についても生存率を予測することが可能であり、また厳密な最尤法を用いることによって予後予測の精度が高くなるので、本研究で使用した。前進的変数増減法は、簡便で効率的な変数の組み合わせになる可能性が最も高いので、本研究で使用した。

さらに、実際の血液検査値からBPSを求め、1週、3週、6週、9週生存予測におけるBPSの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率を解析し、それぞれの期間の生存予測におけるカットオフ値を選定した。それに加えて、患者を予測予後別に3群(A群=低リスク群=月単位群、B群=中リスク群=週～月単位群、C群=高リスク群=日～週単位群)に識別するためのBPSのカットオフ値も選定した。

統計解析にはJMP9.0を使用した。

(2) 検証群

生存期間、年齢、性別、がん種、死亡場所、PPI、および開発群の解析結果よりBPSを構成する変数として選択された血液検査項目を調査した。

次に、1-9週生存予測の受信者動作特性 Receiver Operating Characteristic (ROC)解析を行い、検証群におけるBPSとPPIのROC曲線下面積 Area Under the Curve (AUC)をDeLong検定を用いて比較した。

さらに、BPSとPPIのカットオフ値の精度を感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率、およびカプラン・マイヤー生存率曲線、ログランク検定において比較した。PPIのカットオフ値はPPI開発者の設定に従い⁹⁾、3週または6週生存予測では6点または4点を、予測予後別の3群の識別では4点および2点を使用した。1週、9週生存予測ではPPIのカットオフ値が知られていないため、本研究の検証群の解析結果を元に選定した。

統計解析にはJMP11.2、Excel for Mac 2011 v14.4.4、XLSTAT 2014.4を使用した。

(3) 必要例数の設定

a. 予後予測の予測誤差に基づく必要例数

表 1 患者背景

	開発群	検証群	p 値
患者数	122	195	
死亡場所			<0.001 ^a
一般病棟	0(0.0%)	156(80%)	
緩和ケア病棟	122(100%)	34(17%)	
年齢(mean±SD, 歳)	71.6±14.1	72.9±12.4	0.54 ^b
性別(男/女)	56(46%)/66(54%)	128(66%)/67(34%)	<0.001 ^a
がん種			<0.001 ^a
胃	18(15%)	24(12%)	
肺	16(13%)	35(18%)	
大腸	12(9.8%)	33(17%)	
乳腺	10(8.2%)	2(1.0%)	
腎盂・尿管・膀胱	10(8.2%)	12(6.2%)	
膵	8(6.6%)	19(9.7%)	
肝	7(5.7%)	13(6.7%)	
前立腺	8(6.6%)	9(4.6%)	
頭頸部	7(5.7%)	2(1.0%)	
脳脊髄	5(4.1%)	0(0.0%)	
胆道	0(0.0%)	17(8.7%)	
食道	0(0.0%)	12(6.2%)	
その他	21(17%)	17(8.7%)	
生存期間(median(range), 日)	26(1-134)	35(1-534)	<0.001 ^c

^aχ²乗検定, ^b対応のない両側 t 検定, ^cログランク検定

t 日後の生存確率が 50% のとき, 信頼係数を 95%, 予測誤差を ±10% とすると, 必要例数は次のようになった.

$$\begin{aligned} \text{必要例数} &= 1.96 \times 1.96 \times 0.5 \times 0.5 / 0.1 / 0.1 \\ &= 96.04 \div 97 \text{ 例} \end{aligned}$$

b. 多変量解析に基づく必要例数

多変量解析の場合, 信頼性の高い解析結果を得るには次の条件を満たしている必要があった.

$$\text{必要例数} \geq (\text{変数の数} \times 10 \text{ または変数の数の } 2 \text{ 乗}) \text{ の大きい方の値}$$

今回の研究では, BPS に組み入れる独立変数の数を, 臨床での使い勝手が良いように, 研究計画段階で 5 個以内にすることに決めておいた.

組み入れる独立変数の候補が 5 個, 従属変数が 1 個なので, 変数の数は 6 個になり, 必要例数は次のようになった.

$$\text{必要例数} \geq 6 \times 10 = 60 \text{ 例}$$

以上の a と b をもとに, 開発群も検証群も 100 例以上あれば信頼性の高い予後スコアを開発し, それを検証することができる考えた.

3. 倫理的配慮

本研究は「ヘルシンキ宣言」, 「疫学研究に関する倫理指針」に沿って計画, 実施され, データ収集施設と新生病院および長野市民病院倫理委員会の承認を受けた. 患者に研究内容, 個人情報保護などについて院内掲示

などで周知し, 口頭にて説明し同意を得た場合に対象とした. 意識障害等のために患者の同意能力が低下している場合は, 家族等の代理人の同意を得た場合に対象とした.

また患者に無理な侵襲を加えないことに配慮し, 採血は開発群, 検証群とも主治医が臨床の必要性を認めた場合のみ行い, 検証群で BPS 算出に必要なデータが得られていないときは残余検体を用いた.

結 果

1. 患者背景

開発群と検証群の患者背景を表 1 に示す.

(1) 開発群

入院し死亡した患者が 288 例で, そのうち 122 例で血液検査を実施し解析対象とした.

(2) 検証群

入院し死亡した患者が 481 例で, そのうち 394 例で BPS 算出が可能な血液検査を実施した. 394 例のうち, 新生病院から入院, または同院へ退院した 60 例, 除外基準に抵触した 139 例が除外された. 後者の内訳は脳脊髄腫瘍(46 例), 化学療法・ホルモン療法を導入予定または継続中, または手術療法・放射線療法・化学療法の実施からの期間が 28 日未満, または低侵襲治療の実施

表2 予測生存率表

BPS 値	生存日数別の予測生存率(%)											
	7 日	10 日	14 日	21 日	28 日	35 日	42 日	49 日	56 日	63 日	90 日	120 日
0	96	95	93	89	86	82	79	76	73	71	61	52
5	94	91	88	83	78	73	68	64	60	56	44	34
10	90	86	81	73	66	59	53	48	43	39	26	17
15	84	78	71	59	50	42	35	30	25	21	11	5
20	75	67	57	42	32	24	18	14	10	8	3	1
25	62	51	39	24	15	10	6	4	2	1	0	0
30	46	33	21	10	4	2	1	0	0	0	0	0
35	28	16	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0
40	12	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BPS: Biological Prognostic Score

からの期間が10日未満(118例), 透析療法を導入予定または継続中(3例)であった。最終的に195例を解析対象とした。

開発群と検証群の比較において, 死亡場所, 男女比, がん種, 生存期間に有意差が認められた($p<0.001$)。

2. 生物学的予後スコア Biological Prognostic Score (BPS)の開発

変数選択とモデル候補の吟味の結果, 最良のモデルの変数として ChE, BUN, TIBC を選択した。それら以外の血液検査項目と年齢, 性別, がん種は有用な変数でなく, 予後予測式に取り込まれなかった。

以下の予後予測式が得られた。

$$\text{BPS} = 26 - 0.04 \times \text{ChE} + 0.23 \times \text{BUN} - 0.04 \times \text{TIBC}$$

ハザードスコア(瞬間死亡率) :

$$\lambda = \exp(0.1 \times \text{BPS} - 5.2)$$

$$t \text{ 日後の生存率: } S(t) = \exp(-\lambda \times t)$$

この式に予測したい生存期間 t を入力することによって, 任意の BPS 値における任意の期間後の予測生存率を算出することが可能となった。

さらに同式より, BPS 値が 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 の場合の 7-120 日後の予測生存率を求め, 予測生存率表を作成した(表2)。

ChE, BUN, TIBC の測定法は開発群, 検証群とも同一であり, ChE は JSCC 標準化対応法(p -ヒドロキシベンゾイルコリン基質法), BUN はウレアーゼ GLDH・UV 法(アンモニア消去法), TIBC は血清鉄(ニトロソ-PSAP 法)と不飽和鉄結合能(CPBA 法)からの計算算出であった。

3. ROC 解析と DeLong 検定

BPS と PPI の ROC 解析を表3に示す。

1-9 週生存予測の AUC は, 開発群の BPS = 0.82-0.88, 検証群の BPS = 0.76-0.86, PPI = 0.69-0.73 であり, すべての期間の AUC において BPS は PPI より高値であった。検証群の BPS と PPI の AUC を DeLong 検定にて比

表3 ROC 解析

予測生存期間	AUC			p 値
	BPS		PPI	
	開発群	検証群	検証群	
1 週	0.83	0.86	0.69	0.007
2 週	0.88	0.84	0.71	0.009
3 週	0.85	0.84	0.73	0.010
4 週	0.82	0.81	0.73	0.059
5 週	0.83	0.80	0.72	0.085
6 週	0.85	0.76	0.70	0.179
7 週	0.87	0.77	0.71	0.132
8 週	0.83	0.76	0.70	0.125
9 週	0.82	0.78	0.72	0.206

ROC: Receiver operating characteristic,

AUC: Area under the curve,

BPS: Biological Prognostic Score,

PPI: Palliative Prognostic Index,

p 値: 検証群における BPS と PPI の AUC の差を検定した

較したところ, 1-3 週生存予測において BPS は PPI より有意に優れていた($p \leq 0.010$)。

4. カットオフ値と予測精度

BPS と PPI のカットオフ値ごとの予測精度を表4に示す。

1 週, 3 週, 6 週, 9 週生存予測のための BPS のカットオフ値として 24.5, 20, 17, 15.5 を選定した。全体正診率は, 開発群の BPS = 76.2-87.7%, 検証群の BPS = 69.7-88.7%, PPI = 63.6-83.1% であった。すべての期間の全体正診率において BPS は PPI より高値であり, とくに 1 週生存予測の精度は良好であった。

患者を予測予後別に 3 群に識別するための BPS のカットオフ値として 24.5 と 17 を選定した。

5. カプラン・マイヤー生存率曲線とログランク検定

予測予後別の 3 群のカプラン・マイヤー生存率曲線を図1に示す。

表 4 カットオフ値と予測精度

予測生存期間	ツール	カットオフ値	対象	感度(%)	特異度(%)	陽性的中率(%)	陰性的中率(%)	全体正診率(%)
1 週	BPS	24.5	開発群	52.6	94.2	62.5	91.5	87.7
			検証群	50.0	95.2	63.6	91.9	88.7
3 週	PPI	9	検証群	32.1	91.6	39.1	89.0	83.1
			開発群	62.0	87.5	77.5	76.8	77.0
6 週	BPS	20	開発群	62.0	87.5	77.5	76.8	77.0
			検証群	71.8	83.1	70.8	83.7	79.0
9 週	PPI	6	検証群	45.1	81.5	58.2	72.1	68.2
			開発群	75.0	78.6	87.0	62.3	76.2
12 週	BPS	17	開発群	75.0	78.6	87.0	62.3	76.2
			検証群	74.8	63.1	72.8	65.4	69.7
15 週	PPI	4	検証群	57.7	71.4	72.7	56.1	63.6
			開発群	75.3	80.0	93.6	45.5	76.2
18 週	BPS	15.5	開発群	75.3	80.0	93.6	45.5	76.2
			検証群	79.4	59.3	81.8	55.6	73.3
21 週	PPI	2	検証群	83.1	47.5	78.5	54.9	72.3
			開発群	83.1	47.5	78.5	54.9	72.3

BPS: Biological Prognostic Score, PPI: Palliative Prognostic Index

BPS: Biological Prognostic Score
PPI: Palliative Prognostic Index

図 1 低リスク群(A), 中リスク群(B), 高リスク群(C)のカプラン・マイヤー生存率曲線

曲線が隣り合う群間(A 群対 B 群, B 群対 C 群)でのログランク検定は, 開発群と検証群の BPS(カットオフ値は 24.5 と 17)が $p < 0.001$, PPI(カットオフ値は 4 点と 2 点⁹⁾)が $p \leq 0.015$ であり, 両ツールの識別精度は良好であった。

3 群の生存期間中央値は, 開発群の BPS が 52 日, 18 日, 6 日, 検証群の BPS が 67 日, 22 日, 5 日, PPI が 76 日, 37 日, 18 日であった。3 群の 30 日生存率は, 開発群の BPS が 71.7%, 34.6%, 5.9%, 検証群の BPS が 79.0%, 41.3%, 9.1%, PPI が 80.4%, 58.9%, 34.1% であった。

考 察

今回, われわれは血液検査の結果のみから算出できる予後予測ツール(BPS)を作成し, 前向きに妥当性を検証した。

妥当性が確認された予後予測ツールとして, PaP, PPI, Palliative performance scale(PPS)がよく知られる^{1,4~13,16~24)}。近年は Feliu らが prognostic nomogram を開発し, 妥当性と高い精度を報告している²⁵⁾。また Gwilliam らは prognosis in palliative care study を開発し, 臨床的予後予測と同等か, より優れた精度を報告しており²⁶⁾, 妥当性の確認が待たれる。

BPS の利点は, 生物学的パラメータのみから構成される点である。PaP や PPI と異なり, 医師の主観や評価技術, 臨床判断の影響を受けない。

PaP や PPI は, カットオフ値を用いて予測を行う。カットオフ値によって対象を 2-3 群に分ける予測は簡便で実施しやすいが, 各スコア値での個別的な予測は難しい。一方, PPS の場合, スケール別の 7 群の実際の生存率表が示され²⁴⁾, それぞれの群の予測が可能である。

BPS は、カットオフ値を用いる予測も、カットオフ値を用いない予測も可能である。カットオフ値を用いる場合は、1 週、3 週、6 週、9 週生存予測のカットオフ値として 24.5, 20, 17, 15.5 を用いる(表 4)。カットオフ値を用いない場合は、各 BPS 値に対して任意の期間後の予測生存率を算出し、個別予測を行う。例えば BPS 値 = 28.0 の場合、1 週生存率 = 53%, 10 日生存率 = 40%, 2 週生存率 = 28%, 3 週生存率 = 15%, 4 週生存率 = 8%, 6 週生存率 = 2%, 8 週生存率 = 1% 未満と予測する。また予測生存率表を用いた簡便な予測も可能である(表 2)。

本研究は開発施設と検証施設が異なるため、外的妥当性の検証に相当し、開発群と検証群の属性の比較では 4 項目に有意差が認められた。そうした状況で BPS は PPI と同等以上の精度を有し、とくに 1-3 週生存予測の精度が優れ、4-9 週生存予測の精度も比較的良好であった。この結果は、BPS の外的妥当性を示唆すると考えられた。しかし本研究は当地域の少施設(開発群: 1 施設、検証群: 2 施設)での限定的な調査であり、多施設での検証が望まれる。

また BPS は積極的がん治療を終了または差し控えた進行がん患者から開発された予後予測ツールであり、がん治療中の患者には適応できない。

さらに本研究では血液検査値の施設間差について検証しておらず、施設間差への留意が必要である。また本研究と測定法が異なる施設では、BPS を運用できない。

TIBC は、日常臨床で頻用される検査項目ではない。BPS の簡便性を高めるためには、TIBC に代わる一般的な検査項目を見出す必要があると考えられる。先行研究では、白血球数、リンパ球比率、C 反応性蛋白、乳酸デヒドロゲナーゼ、アルブミンなどの生物学的パラメータがよく知られるが^{1,4,7)}、BPS はそれらを含んでいない。著者らが知り得た範囲では、ChE、BUN の有用性の報告^{1,4,27,28)}は認められるが、TIBC の報告は認められない。今後、症例を蓄積し再度予後予測ツールを開発した際に、先行研究で知られるような一般的な項目が TIBC に代わって選択される可能性に期待したい。

結 論

積極的がん治療を終了または差し控えた進行がん患者の予後予測において、BPS の有用性が示唆された。

本研究は少施設での限定的な結果であり、また TIBC は一般的な検査項目ではない。今後、多施設での有用性の検証と、TIBC に代わる一般的な項目の探索が求められる。

著者の申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Glare P, Sinclair C, Downing M, et al. Predicting survival in patients with advanced disease. In Hanks G, Cherny N, Christakis N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed. Oxford University Press, Oxford, 2009; 81-110.
- 2) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編. 終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013 年版. 金原出版, 東京, 2013; 2-8, 26-33, 46-52.
- 3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編. 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010 年版. 金原出版, 東京, 2010; 27-31, 46.
- 4) Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: Evidence-based clinical recommendations—a study by the steering committee of the European association for palliative care. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6240-8.
- 5) Lau F, Cloutier-Fisher D, Kuziemy C, et al. A systematic review of prognostic tools for estimating survival time in palliative care. *J Palliat Care* 2007; 23: 93-112.
- 6) Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 971-6.
- 7) Krishnan M, Temel JS, Wright AA, et al. Predicting life expectancy in patients with advanced incurable cancer: a review. *J Support Oncol* 2013; 11: 68-74.
- 8) Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 240-7.
- 9) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 128-33.
- 10) Tarumi Y, Watanabe SM, Lau F, et al. Evaluation of the Palliative Prognostic Score (PaP) and routinely collected clinical data in prognostication of survival for patients referred to a palliative care consultation service in an acute care hospital. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 419-31.
- 11) Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist* 2012; 17: 446-54.
- 12) Kim AS, Youn CH, Ko HJ, et al. The survival time of terminal cancer patients: prediction based on clinical parameters and simple prognostic scores. *J Palliat Care* 2014; 30: 24-31.
- 13) Sonoda H, Yamaguchi T, Matsumoto M, et al. Validation of the Palliative Prognostic Index and Palliative Prognostic Score in a palliative care consultation team setting for patients with advanced cancers in an acute care hospital in Japan. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 00: 1-5.
- 14) Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1726-31.
- 15) Pourhoseingholi MA, Hajizadeh E, Moghimi Dehkordi B, et al. Comparing Cox regression and parametric models for survival of patients with gastric carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8: 412-6.
- 16) Stone CA, Tiernan E, Dooley BA. Prospective validation of

- the palliative prognostic index in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 617–22.
- 17) Cheng WH, Kao CY, Hung YS, et al. Validation of a palliative prognostic index to predict life expectancy for terminally ill cancer patients in a hospice consultation setting in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2861–6.
 - 18) Subramaniam S, Thorns A, Ridout M, et al. Accuracy of prognosis prediction by PPI in hospice inpatients with cancer: A multi-centre prospective study. *BMJ Support Palliat Care* 2013; 3: 324–9.
 - 19) Stiel S, Bertram L, Neuhaus S, et al. Evaluation and comparison of two prognostic scores and the physicians' estimate of survival in terminally ill patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 43–9.
 - 20) Yoon SJ, Jung JG, Kim JS, et al. Comparison of accuracy among prognostic scores for predicting life expectancy in Korean patients with cancer with weeks of survival. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 00: 1–8.
 - 21) Hamano J, Maeno T, Kizawa Y, et al. Usefulness of Palliative Prognostic Index for patient with advanced cancer in home care setting. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 30: 264–7.
 - 22) Hamano J, Kizawa Y, Maeno T, et al. Prospective clarification of the utility of the Palliative Prognostic Index for patients with advanced cancer in the home care setting. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 00: 1–5.
 - 23) Anderson F, Downing GM, Hill J, et al. Palliative performance scale (PPS): A new tool. *J Palliat Care* 1996; 12: 5–11.
 - 24) Lau F, Downing M, Lesperance M, et al. Using the Palliative Performance Scale to provide meaningful survival estimates. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 134–44.
 - 25) Feliu J, Jiménez-Gordo AM, Madero R, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for terminally ill cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1613–20.
 - 26) Gwilliam B1, Keeley V, Todd C, et al. Development of prognosis in palliative care study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: Prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4920
 - 27) Chiang JK, Cheng YH, Koo M, et al. A computer-assisted model for predicting probability of dying within 7 days of hospice admission in patients with terminal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 449–55.
 - 28) Ohde S, Hayashi A, Takahasi O, et al. A 2-week prognostic prediction model for terminal cancer patients in a palliative care unit at a Japanese general hospital. *Palliat Med* 2011; 25: 170–6.

Original Research

Development of the Biological Prognostic Score in patients with advanced cancer and prospective verification of its external validity: Comparison with the Palliative Prognostic Index

Masahide Omichi¹⁾, Masahiro Narita²⁾, Kesashi Aonuma³⁾, Yasuhiro Munakata⁴⁾, Naoki Yamamoto⁵⁾, Hironobu Sato⁵⁾, Maki Murakami⁶⁾, Akira Takahashi⁷⁾, Tatsuya Morita⁸⁾, and Norio Sugimoto⁹⁾

1) Department of Palliative Care, Aiwa Hospital, 2) Department of Anesthesiology, Nagano Municipal Hospital, 3) Department of Pediatrics, *ditto*, 4) Department of Surgery, *ditto*, 5) Department of Palliative Care, Shinsei Hospital, 6) Hospice, The Salvation Army Kiyose Hospital, 7) Higashi-Matsudo Hospital, 8) Department of Palliative and Supportive Care, Palliative Care Team and Seirei Hospice, Seirei Mikatahara General Hospital, 9) Sugimoto Data Analysis Service

Objective: To develop and confirm the validity of a Biological Prognostic Score using only blood test results for prediction of prognosis in patients with advanced cancer. **Methods:** We conducted parametric survival time analysis using blood test results, age, sex, and primary diagnosis as independent variables, and event of death as a dependent variable, among patients in a palliative care unit (a development cohort). We then developed the Biological Prognostic Score (BPS). Thereafter, we confirmed the accuracy of the BPS and the Palliative Prognostic Index (PPI) prospectively among patients, who withdrew or withheld further curative or life-prolonging therapies, in other facilities (a validation cohort). **Results:** We developed the BPS, which consists of cholinesterase, blood urea nitrogen, and total iron-binding capacity, from 122 patients in a development cohort. We then examined 195 patients in a validation cohort and found that the area under the receiver operating characteristic curve for 1–9 week survival prediction was BPS=0.76–0.86 and PPI=0.69–0.73. **Discussion:** Our results suggest that the BPS was valid. It will be necessary to perform further examinations in multiple facilities and to explore more generalized parameters that could replace total iron-binding capacity in our BPS.

Palliat Care Res 2015; 10(4): 251–58

Key words: advanced cancer, palliative care, prognostic prediction, external validation, Palliative Prognostic Index