

<高齢がん患者に対する高齢者機能評価と
放射線治療の実態調査>

研 究 実 施 計 画 書

研究責任者 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 室伏 景子

2020年10月7日 計画書案

〇〇年〇月〇日 東京都立駒込病院 倫理審査委員会承認

〇〇年〇月〇日 研究計画書 初版

1. 研究の背景

総務省の報告では、2019年9月の時点で、本邦における65歳以上の人口は全体の28.4%を占め、今後もこの比率は上昇し、2025年には、30.0%になると予想され¹⁾、高齢化社会に伴う、高齢がん患者の増加が想定される。高齢がん患者は、様々な身体的・社会的背景を有するため、一概に年齢だけで治療法を決めることは望ましくない。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁾や the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)³⁾によるガイドラインでは、治療法の決定は、想定余命、全身状態、併存疾患、身体機能、認知機能、生活習慣、がんの病状などを踏まえて行うことを推奨している。高齢者において、その個人の全体像を把握するために、高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment; CGA)が行われ、これは、Activities of daily living (ADL)、手段的ADL、認知能、気分・情緒・幸福度、社会的環境などにより構成される⁴⁾。しかし、現状では、高齢がん患者において、ルーチンにCGAを施行する施設は少ない。

薬物療法において、患者の‘脆弱性’を考慮した治療方針の決定には、米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology; ASCO)によるガイドラインは有用であり⁵⁾、化学療法前には、身体機能、併存症、転倒の有無、抑うつ、認知、栄養の評価が重要である。化学療法による有害事象を予測する方法にCARG (Cancer and Aging Research Group)がある⁶⁾。CARGは65歳以上のがん患者におけるGr3以上の化学療法による有害事象を予測するために設定された。手術療法における術前評価として、高齢者機能評価以外に麻酔リスク評価や手術リスク評価を行う^{7,8)}。麻酔のリスク評価にはAmerican Society of Anesthesiologists (ASA) gradeを用い⁹⁾、手術リスクを予測するPhysiological and Operative Severity Score for enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)¹⁰⁾あるいはP-POSSUM¹¹⁾を使用する。POSSUMは12項目のPhysiological Scoreと6項目のOperative Severity Scoreを点数として算出し、予測式から術後合併症発症率や死亡率を予測する。

しかし、放射線治療を受ける高齢がん患者に対する、予後や有害事象、治療の完遂などの予測において、有用とされる機能評価法は確立されていないが¹²⁾、放射線治療を受ける高齢がん患者の機能評価において、Geriatric-8 (G8)やVulnerable Elders Survey-13 (VES-13)を使用した報告が多い^{12,13)}。65歳以上の非小細胞肺癌に対する定位照射(Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT)¹⁴⁾や頭頸部癌に対し化学放射線療法¹⁵⁾、および70歳以上の肺癌に対し化学療法または化学放射線療法¹⁶⁾を施行した患者を対象とした研究では、治療前に行ったG-8において‘脆弱性’を有する患者では、有意に生存率が低下した。

一方、高齢がん患者における放射線治療の有害事象と耐性を予測するために、有用なスクリーニング法を模索した報告は未だ少ない。65歳以上の非小細胞肺癌に対してSBRTを施行した42症例において、G-8に異常を有した場合、Grade3以上の急性期有害事象が有意に増加した¹⁷⁾。放射線治療の完遂を予測するスクリーニング法の模索検討において、75歳以上の根治または緩和照射を受けた230例の悪性腫瘍を有する患者では、VES-13による‘脆弱性’を有する場合に、放射線治療の完遂率が低下した¹⁸⁾。しかし、65歳以上の固形腫瘍に対する放射線治療を受けた患者では、G-8やTimed Get Up and Go Test (TGUGT)などのスクリーニング法は放射線治療の完遂を予測できなかった¹⁹⁾。

上述の報告では、高齢がん患者において、標準的な線量や照射野が設定されているが、放射線治療による有害事象や耐性は、患者背景だけではなく、照射野や照射線量に大きく依存する。そのため、日常臨床では、患者の全身状態や併存疾患、病状などにより照射線量や照射野を調整することが多い。しかし、これらはCGAに基づいた判断ではなく、放射線治療医や外科医、内科医の経験によるものが大きく、潜在的に不利益を被る高齢者も存在することが想定される。今後は、CGAの結果を基に、より適切な治療法が選択できるようになることが理想であるが、標準治療に耐えられないと容易に想像できる‘脆弱性’を有する患者を対象に、標準治療を施行する臨床試験を行うことは倫理的に困難であり、その‘脆弱性’をどのように定義すべきかにおいても確立されていない。そのため、このような状況を鑑みて、現在までに頻用されているG-8やVES-13を用いて高齢者の機能評価を行うとともに、実際に施行した放射線治療内容や急性期有害事象、放射線治療完遂の有無などに関して多施設の実態調査を行うことは、高齢がん患者に対する適切な放射線治療の選

択基準を確立していく上で重要である。

2. 研究の目的

①本研究により何をどのように明らかにするのか

臨床医が経験的に選択した放射線治療方針やその方針における放射線完遂率、Grade3以上の急性期有害事象の発生率、及び放射線治療前後のQOLの変化と、高齢者機能評価(G-8やVES-13)による‘脆弱性’が相関するかを明らかにする。さらに、放射線完遂率やGrade3以上の急性期有害事象の発生率、及び照射前後のQOL(EORTC QLQ-C30)の変化を評価することで、放射線治療に対する高齢がん患者の耐性の実態を明らかにする。

②本研究の必要性、臨床上的意義

現在、高齢がん患者に対する放射線治療法を決定する上での指針は存在しない。本研究により、高齢がん患者に対する放射線治療の実態を詳らかにし、G-8やVES-13の有用性を評価することで、適切な放射線治療法の選択基準を確立する一助となる。

3. 対象患者および適格性の基準

(1) 対象患者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象患者

本研究に参加する施設に通院または入院中の放射線治療を受ける患者を対象とする。

(2) 選択基準

①同意取得時において年齢が70歳以上の患者

②遠隔転移を有さず、患者の年齢や併存疾患などの患者背景を除き、初回治療として根治的放射線治療の対象となる患者(術前・術後照射は含む)。原疾患は以下の通りである。

1)頭頸部がん

2)肺がん(非小細胞肺がん、小細胞肺がん)

3)食道がん

4)乳がん

5)膵臓がん

6)直腸がん

7)膀胱がん

8)子宮がん

9)前立腺がん

③本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

(3) 除外基準

①患者自身の全身状態や生活の状況、精神状態などを患者またはその家族が評価できない

②局所再発に対する放射線治療を受ける患者

③その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

4. 研究の方法(治療内容、評価項目、評価方法、その他)

(1) 研究の種類・デザイン

多施設における非対照の前向き観察研究

(2) 研究のアウトライン

放射線治療と、高齢者機能評価やQOL評価の取得、急性期有害事象の評価におけるスケジュール例と、それぞれの手順を示す。

図1 放射線治療と、高齢者機能評価やQOL評価の取得、急性期有害事象の評価のスケジュール例

本院で75例、研究全体で500例

【設定根拠】

高齢者機能評価G-8で、脆弱性無しの患者では放射線治療方針の変更例は10%程度、脆弱性有りの患者では20%から30%程度の変更例があると予想されている。脆弱無しの患者での変更例を10%程度、脆弱性有りの患者を少なく見積もり20%と想定し、第1種の過誤 α を0.05、検出力(1- β)を0.8をした時、カイ二乗検定を実行した場合の必要症例数は438である。500例を確保すれば、検出力は85.4%となり、主要評価項目である脆弱性の有無と放射線治療方針の変更の有無の関係を十分検討できる。また、放射線治療方針の変更の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析を行なう場合、放射線治療方針の変更有りの例数が100例程度見積もられることから、10個程度の説明因子の放射線治療方針の変更に与える影響が検討可能である。

(2) 統計解析方法

高齢者機能評価(G-8 や VES-13)における‘脆弱性’の有無や他患者因子、腫瘍因子と、放射線治療方針の変更・放射線治療の完遂・Grade3以上の急性期有害事象の有無、QOLの変化をカイ二乗検定などで有意差検定をすることで、両者の相関性の有無を解析する。さらにカイ二乗検定で有意差を認めた因子に関しては、ロジスティック回帰分析を施行し有意差検定をすることで、放射線治療方針の変更・放射線治療の未完遂・Grade3以上の急性期有害事象の出現に対する予測因子を解析する。

9. 予想される利益および不利益(副作用)

(1) 予想される利益 (ゲノム指針の場合は、予測される結果)

本研究へ参加することによる被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益 (副作用)

自己記入式の高齢者機能評価やQOL調査票への記入時間が必要となり、時間的拘束が記入時間に要する数分から10分程度長くなる。

10. 評価項目 (エンドポイント) (本指標の記載が必要な場合)

(1) 主要評価項目

高齢者機能評価(G-8、VES-13)と放射線治療方針の変更との相関の有無

(2) 副次的評価項目

①高齢者機能評価(G-8、VES-13)と放射線治療完遂・Grade3以上の急性期有害事象・治療前後でのQOL変化との相関の有無

②放射線治療方針の変更有無、放射線治療完遂率、Grade3以上の急性期有害事象の発生率

③治療前後でのQOL(EORTC QLQ-C30)の変化

④放射線治療方針の変更、放射線治療未完遂、Grade3以上の急性期有害事象の発生に対する、予測因子

11. 個々の被験者における中止基準 (本指標の記載が必要な場合)

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者(以下、研究担当者)は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

13. 研究の変更、中止・中断、終了

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ、倫理審査委員会の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- ② 被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ③ 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ④ 倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。
- ⑤ その他研究を継続する上で重要な問題が判明した際

研究責任者は、倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

(3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに臨床研究終了報告書を病院長に提出する。

(4) 研究（試験）終了後の対応

被験者が試験終了後においても試験の結果により得られた最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努める（ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）。

14. 倫理的事項

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

14-1. 個人情報の保護の方法（匿名化の方法）

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して対応表を作成して匿名化を行う。以後、試料等は符号化された番号のみで取り扱い解析に用い、被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は、研究事務局により厳重に管理する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにし、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。すべての情報は、施設内の施錠された保管庫に保管される。

14-2. 同意取得方法

研究担当者は、倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究担当者は、被験者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、説明同意文書等の改訂を行い、事

前に倫理審査委員会の承認を得て被験者の再同意を得ることとする。

14-3. 被験者の健康被害への対応と補償

本研究は前向き観察研究のため、健康被害が生じえない。

14-4. 遺伝情報の取り扱い、開示に関する方針

本研究は遺伝情報の取り扱いはない。

14-5. 遺伝カウンセリングの必要性及び体制

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究ではない。

15. 被験者の費用負担、謝礼

本研究で実施する行為は保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の新たな費用負担は発生しない。

16. 記録の保存と研究結果の公表

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究結果の公表は、研究代表者が共同研究者と協議の上、研究代表者、共同研究者、または研究協力者が論文、学会発表を行う。その際、個人を識別できる情報は一切含まない。

17. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費（研究費の内容に応じて書き換える）で実施する。記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

18. 知的財産

本研究において、知的財産権は生じない。

19. モニタリング・監査実施体制

非侵襲、かつ前向き観察研究であるため、モニタリング・監査は実施しない。

20. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。研究対象者及びその関係者において疑義等が生じた場合には、以下の連絡先にて対応する。

【研究代表者】

がん・感染症センター都立駒込病院 放射線診療科治療部 部長 唐澤克之
住 所：東京都文京区本駒込 3 丁目 18-22
電話番号：03-3823-2101

【研究事務局及び責任者】

がん・感染症センター都立駒込病院 放射線診療科治療部 医長 室伏景子
住 所：東京都文京区本駒込 3 丁目 18-22
電話番号：03-3823-2101

【参加施設】

東京都立駒込病院
 茨城県立中央病院
 神奈川県立がんセンター
 国際医療福祉大学成田病院
 国際医療福祉大学三田病院
 東京女子医科大学病院
 東京都健康長寿医療センター
 東邦大学医療センター大橋病院
 都立墨東病院
 国立病院機構水戸医療センター
 筑波大学附属病院
 土浦協同病院
 日本赤十字医療センター
 日立総合病院
 兵庫県立がんセンター

【当院研究体制】

- ◎ 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 医長 室伏景子
 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 医員 田口健太郎
 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 医員 小川弘朗
 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 医員 早川沙羅
 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 医員 伊藤慶
 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 医員 清水口卓也
 東京都立駒込病院 放射線診療科治療部 部長 唐澤克之

(◎ 研究責任者)

住 所：文京区本駒込3-18-22

電話番号：03-3823-2101（代表） 室伏景子

21. 参考資料・文献リスト

- 1) <https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1211.html>
- 2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline version 1.2020 Older Adult Oncology
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf
- 3) Kunkler IH et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology. (SIOG) task force. Ann Oncol 25: 2134-2146, 2014
- 4) Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Crit Rev Oncol Hematol 2005; 55: 241-252.
- 5) Mohile SG et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. J Clin Oncol 2018;36:2326-2347.
- 6) Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457-65.
- 7) PACE participants. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. Crit Rev Oncol/Hematol 2008;65:156-163.
- 8) Papamichael D et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations 2013. Ann Oncol 2009;20:5-16.
- 9) American Society for anaesthesiologist scale (ASA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
- 10) Copeland GP et al. POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg 1991;78:355-60.
- 11) Whiteley MS et al. An evaluation of the POSSUM surgical scoring system. Br J Surg 1996; 83:812-815.
- 12) E. Szumacher, S. Sattar, M. Neve, et al. Use of comprehensive geriatric assessment and geriatric

screening for older adults in the radiation oncology setting: a systematic review. *Clinical Oncology* 30: 578–588, 2018

13) Sanders Chang, Nathan E Goldstein, and Kavita V Dharmarajan. Management an older adult with cancer: considerations for radiation oncologists. *Biomed Res Int Epub* 2017.

14) Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, et al. Significance of stereotactic body radiotherapy in older patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Geriatric Oncol* 2018; 9: 594-599

15) Pottel L, Lycke M, Boterberg T, et al. G-8 indicates overall and quality-adjusted survival in older head and neck cancer patients treated with curative radiochemotherapy. *BMC Cancer* 2015; 15: 875.

16) Agemi Y, Shimokawa T, Sasaki J, et al. Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: a single-institution study. *PLoS One* 2019; 14: e0210499.

17) Cuccia F, MortellaroG, 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 Geriatric Oncol* 2020; 11: 475-481.

18) Spyropoulou D, Pallis AG, Leotsinidis M, et al. Completion of radiotherapy is associated with the vulnerable elders survey-13 score in elderly patients with cancer. *J Geriatric Oncol* 2014; 5: 20-25.

19) Judith G Middelburg, Mirjam E Mast, Maaïke de Kroon, 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: 843-849.