

肝細胞癌（ 4cm ）に対する肝動注化学塞栓療法併用 体幹部定位放射線治療第II相試験実施計画書

Stereotactic radiotherapy(SRT) combined with transcatheter arterial
chemoembolization(TACE) for hepatocellular carcinoma: Phase II trial (UMIN00000640)

研究代表者：武田篤也 大船中央病院放射線科

〒247-0056 鎌倉市大船6-2-24

TEL：0467-48-5877

FAX：0467-48-5877

E-mail：

0. 背景と試験計画の根拠2004年度の最新がん統計にて、肝細胞癌の罹患率、死亡率は男、男女合計いずれも3位である。日本国内の死亡率の年次推移は、男女とも2005年をピークに減少傾向にあり、罹患率は男性で減少、女性で横ばい傾向にあるが、韓国、中国などの東南アジア諸国をはじめ、最近では欧米においても増加傾向にある。

肝細胞癌の背景因子として、わが国では肝細胞癌患者の90%以上がB型もしくはC型肝炎ウイルス性を基礎疾患として有し、かつ肝機能低下を来していることが多い。また肝細胞癌治療後の肝内再発率は高く、5年肝内再発率は50-100%と報告されている。そのため肝細胞癌治療選択の際には局所制御率以外に、残存肝機能や、肝内再発の治療も考慮する必要がある。

小肝細胞癌は、ウイルス性肝炎検診の普及、その陽性患者の定期的経過観察により発見される機会が多くなっている。本試験では肝細胞癌治療に対する治療法開発の一環として、手術およびablation therapy困難症例を対象に、体幹部定位放射線治療の有効性、安全性を評価する。

現在、限局した肝細胞癌に対する標準的治療法が手術か、RFA、PEIT等のablation therapyかについては議論がある。最も根治性の高い治療法は手術であるが、喪失肝容量が大きく、侵襲性が高いことからしばしば適応外となる。一方ablation therapyも、最近高い局所制御率が報告されている。手術と比較して侵襲性が少ないため、実臨床ではablation therapyを施行する頻度が大きくなっている。しかしablation therapyは超音波を用いて経皮的に穿刺するため、ド・ム直下等解剖学的に直視困難な部位、門脈近傍等穿刺する際に危険を伴う部位には、現在工夫は試されているものの、適応外もしくは施行困難となることがある。その際や、より大きな腫瘍には肝動注化学塞栓療法がしばしば施行される。肝動注化学塞栓療法は肝動脈からの血流が豊富な腫瘍では比較的高い局所制御率が報告されているが、手術、ablation therapyと比較して局所制御率は低い。(Matsui O et al. small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993; 188: 79-83)

1. 目的

肝細胞癌（最大径 4cm）に対する肝動注化学塞栓療法(trans-arterial chemoembolization)併用体幹部定位放射線治療の有効性と安全性を評価する（第II相試験）。

Primary endpoint：3年局所無増悪生存割合

Secondary endpoints：3年生存割合、全生存期間、無増悪生存期間、局所無増悪生存期間、無イベント生存期間、増悪形式、急性期有害事象発生割合、晩期有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

2. 対象

2.1. 以下のAまたはBによって診断された肝細胞癌であり、かつ1.~7.を満たす。

- A HBVもしくはHCVの慢性肝炎を有する患者では、3 phaseの造影CTを施行し、画像診断上肝細胞癌の所見を呈する腫瘍。（ヨードアレルギー、腎機能障害等有する場合には

dynamic MRI、超音波でも可とする。)

B HBVもしくはHCVの慢性肝炎を有さない患者では、生検もしくは手術にて肝細胞癌と診断されたもの、もしくはその経過観察中に出現した同様の肝腫瘍。

1. 28日以内の3 phaseの造影CT、超音波、MRIによって診断された直径4cm以下の腫瘍（再発病巣、手術、RFA、PEIT後肉眼的腫瘍残存を含む）
 2. 腫瘍の存在位置が、RFAを施行するにあたって、解剖学的に施行困難（横隔膜ドーム直下、血管近傍等）、超音波検査にて描出不良もしくは形状的に制御困難が予想される
 3. 手術適応外もしくは手術による肝機能喪失が状態を悪化することが予想される
 4. 28日以内の画像検査にて近接臓器の線量制限を超えないと判断される
 5. Child-Pugh分類にてAもしくはBの肝予備能を有する
 6. 年齢20歳以上
 7. ECOG-PSは0~2
- 2.2. 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。除外項目
1. 外用薬以外の治療を必要とする、活動性の感染症を合併している。
 2. 妊娠中、妊娠の可能性のある、または授乳中の女性
 3. 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される

3. 治療

3.1. 前治療（登録前）

- 体幹部定位放射線治療前に原則肝動注化学血管塞栓術（TACE）を施行する。（抗癌剤使用は各施設に委ねる。）
- 3 phase CTにて腫瘍への造影剤取り込みが少なく、リピオドール沈着不良が予想される場合、患者がTACEを拒否する場合等はTACEを施行しないでもよい。
- TACE後約1週後に単純CTを撮影する。リピオドールのpooling不良な場合には速やかに体幹部定位放射線治療施行し、逆に良好な場合には1ヵ月ほど待機期間を要する。TACE施行から体幹部定位放射線治療施行までの許容待機期間はTACE終了後1週から3ヵ月とする。

3.2. 体幹部定位放射線治療

3.2.1. 治療線量/分割回数は以下の適応に基づき施行する。

- Child Aかつ肝 - PTVのV20 20%:原則1日1回週3-5回、計5回、総線量40Gy(80% isodose)の直線加速器を用いた体幹部定位放射線治療を、総治療期間が5-7日間となるように行う。許容総治療期間は10日とする。
- Child Bもしくは、Child Aかつ肝 - PTVのV20 20%の項目を満たさない場合: 1日1回週3-5回、計5回、総線量35Gy(80% isodose)の直線加速器を用いた体幹部定位放射線治療を、総治療期間が5-7日間となるように行う。許容総治療期間は10日とする。

3.2.2. 治療計画

3.2.2.1. 標的体積 (target volume)

肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

GTV は、画像診断等により明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積である。3 phase CTの画像（単純、動脈、門脈相）を検討した上、腫瘍が存在すると判断される範囲を決定する。自由呼吸下にてLong scan time CT を用いる場合はGTV を規定できない。

臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

CTV は、上記のGTV と同一とする。

内的標的体積(internal target volume: ITV)

ITV は、CTV に臓器移動に対するmargin を加えた標的体積であり、治療計画用CT の撮影方法により、CTVと区別できる場合とできない場合がある。自由呼吸下にてLong scan time CT を用いる場合は、直接ITV を決定できる。呼吸同期、追従照射をおこなう場合

は、同期・追従精度に応じたInternal marginをCTV に加えることでITV を決定する。
計画標的体積(planning target volume: PTV)

PTV は、ITV + setup margin (SM)と定義される。SM は5mm とする。

3.2.2.2. 計画リスク臓器体積 planning organ at risk volume (PRV)の線量制限

PRV は、照射により障害を受ける可能性のある臓器（リスク臓器）であり、移動などを考慮した照射範囲内にある正常組織の体積と定義される。各臓器の算出法は以下の通り。

- 肝実質:肝実質全体からPTV を差し引いた部分を用いる。
- 食道、胃・腸、腎臓:20Gy の線量分布曲線内にこれらの臓器が含まれる場合は（腫瘍近傍にこれらが存在する場合には）、CT 上で外輪郭抽出を限局して行う。

PRV	制限線量	許容体積
肝実質	V20 25%	-
脊髄	25Gy/5回	Max
食道・胃・腸	25Gy/5回	10cc
腎	15Gy/5回	片腎の1/3

: 非照射片腎のみで腎機能が維持可能と判断される場合、腎の許容体積を設けない。

3.2.2.3. 線量分布計算

3.2.2.3.1. 標的基準点

標的基準点はPTV内のmaximal dose pointとする。

3.2.2.3.2. 線量分布図、線量計算

治療に先立ち、連続撮影されたCT 画像を使用して3 次元治療計画を行なう。計画に当たってはPTV 辺縁とmaximal doseの80% isodose lineを可能な限り一致させ、かつ周囲リスク臓器の許容線量を超えない治療計画を行う。治療計画アルゴリズムは不均一補正を考慮したsuperpositionもしくはそれに相当する計算方法とする

3.2.2.4. 治療計画および位置決め

治療計画用CT 撮影は、診断用CT とは別個に標的体積決定のため、治療体位でおこなう。すなわち、治療計画用CT 装置、または通常の診断用 CT 装置の場合は平天板、ボディフレームなどで治療体位と同じにした状態で撮影する。設定は以下を満たすものとする。

1. 患者状態： 治療条件と同じ呼吸状態とし、呼吸同期照射を行う場合は考慮する。
2. 造影剤： 使用しない。
3. スライス厚：腫瘍近傍2mm幅、2mm 間隔。腫瘍と離れた部位5mm幅、5mm 間隔
4. 呼吸同期照射：行う場合は呼吸同期照射と同条件でCT 撮影を行う。行わない場合は1 スライスあたり、6秒以上のスキャン時間をかけたいわゆるLong scan time CT を自由呼吸下で撮影、あるいは呼気相と吸気相のCT を組み合わせる方法を用いる。
5. 治療計画：治療計画は上記治療計画用CT を用いた3 次元放射線治療計画を行う。
6. 照射法：5-10 門の固定多門照射（Non-coplanar static beam）ないし総計400 度以上の多軌道回転運動照射（Multiple-arc beam）を用いる。
7. 照射野形成法：PTV領域辺縁と80% isodose curveが可能な限り一致するように適宜照射野マージンを補正する。
8. アイソセンターは標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにする。

3.2.2.5. 毎回の照合

照射回毎にCT、正側2 方向のリニアックグラフィまたは正側2 方向のEPID (electronic portal imaging device) を撮影し、治療計画時の写真と位置照合をおこなう。治療計画時のアイソセンター位置(planning isocenter)と毎回の治療時のアイソセンター位置の誤差は5mm 以内でなければならない。

4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：100例

登録期間：3年。追跡期間：登録終了後3年。

5. プロトコール登録・治療中止・完了規準

5.1. プロトコール登録

登録は体幹部定位放射線治療施行前とし、TACE施行後でもかまわない。

5.2. プロトコール治療完了の定義

35-40Gy/5 回の定位放射線治療を10日以内に終了。

5.3. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1. 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
2. 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
3. Grade4 の有害事象が認められた場合
4. 何らかの事由により、治療開始日から10 日以内に35-40Gy/5 回の定位放射線照射が終了しなかった場合
5. 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
6. プロトコール治療中の死亡
7. その他、登録後の治療計画により線量制限を超える臓器があることが判明、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合、担当医が治療継続不能と判断した場合、照射装置の故障により治療開始日から10 日以内に35-40Gy/5 回の定位放射線照射が終了しなかった場合など。

5.4. 治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合には担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコール逸脱」となるが医学的に妥当な場合は「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。

5.5. 後治療

プロトコール治療完了後、増悪を認めるまで無治療で観察する。ただし増悪が疑われる場合、局所治療、前進治療を施行することは許容される。プロトコール治療中止後の治療、およびプロトコール治療完了後に増悪した場合や再発した場合の治療は規定しない。プロトコール治療中止規準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として、同一部位に定位放射線治療を行うことは許容されない。

5.6. 臨床試験休止基準

明らかに治療と関連するgrade 5の副作用が生じたときには本臨床試験を中止とする。

6. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価において、「CTCAE ver.3.0 日本語訳JCOG/JSCO 版」を用いる。

7. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

7.1. 登録前評価項目

7.1.1. TACE前14日以内と、登録前14 日以内に評価する項目

全身状態：PS (ECOG)、腹水の有無、脳症の有無

末梢血算：WBC、Hb、plt

凝固：PT

血清生化学：TB、AST、ALT、BUN、Cr、LDH、CRP、PT、ChE、Alb、AFP、PIVKA

7.1.2. 登録前28 日以内に評価する項目

胸部X-P (正側2 方向)

3 phaseの造影CT 造影禁忌例等では超音波もしくはMRIでの撮像で可とする。

7.1.3. 登録までに評価しておく項目

既往・合併症

7.2. 治療開始後の有効性評価項目

下記の評価項目を登録後2 年までは3 ヶ月に1 回以上、登録後2年から試験終了までは6 ヶ月に1 回以上行う。

3 phaseの造影CTを基本とし、MRI、超音波のいずれかの画像診断

採血は1 年間は1 ヶ月おき、それ以降は3 ヶ月に1 回。

末梢血算：WBC、Hgb、plt

血清生化学：TB、ALT、AST、BUN、Cr、LDH、CRP、PT、ChE、alb、AFP、PIVKA

7.3. 効果判定とエンドポイントの定義

7.3.1. 効果判定

本試験では腫瘍径の計測に基づく腫瘍縮小効果判定を行う。

7.3.1.1. 腫瘍陰影

3 phaseの造影CT上にて動脈相にてhigh densityもしくは門脈相にてlow densityを呈する腫瘍と定義する。ただし門脈相まで遷延する淡いhigh density areaは放射線治療による変化と考えられるため、それを含まない。

7.3.1.2. 腫瘍様陰影の増悪 (exacerbation of mass-like shadow)

3 phaseの造影CT上、明らかな腫瘍様陰影の増大を「腫瘍陰影の増悪」と定義する。腫瘍陰影の増悪が見られた場合、画像所見によりそれを以下の2 つに分類する。ただし、治療開始後6 ヶ月未満に1.と明らかに判断される場合を除いて、1.または2.の判定は1年以上の経過を加味して行う。

1. がんによるもの

2. 上記のいずれともいえないもの

7.3.1.3. 局所増悪 (local progression)

腫瘍様陰影の増悪があり、かつ以下のいずれかを満たす場合を「局所増悪」とする。

1. 画像上がんによると判断された (7.3.1.2. の1.)

2. 生検もしくは手術的摘出にて病理学的にがんが確認された

7.3.1.4. 局所制御 (local control)

局所増悪 (7.3.1.3.) がない状態を「局所制御 (local control)」とする。

7.3.1.5. 新病変 (new lesion)

腫瘍様陰影以外の新病変が出現した場合、1)~3)のいずれかに分類する。

1. 腹部リンパ節転移：肝門部、腹腔動脈周囲、傍大動脈リンパ節の増大

2. 二次性もしくは転移性肝内再発：原発巣との関連がないと判断された孤立性もしくは複数の腫瘍

3. 遠隔転移：1.~2.以外の新病変

7.3.1.6. 肝内再発 (intrahepatic recurrence)

新病変 (7.3.1.5.) のうち2.のいずれかが見られた場合、「肝内再発」と定義する。

7.3.1.7. 転移 (metastasis)

新病変 (7.3.1.5.) のうち1.または3.のいずれかが見られた場合、「転移」と定義する。

7.3.1.8. 増悪 (progression)

局所増悪 (7.3.1.3.)、肝内再発 (7.3.1.6.) または転移 (7.3.1.7.) のいずれかがみられた場合、「増悪 (progression)」と定義する。

7.3.1.9. 増悪形式

全適格例中で、増悪（7.3.1.8.）がみとめられた患者集団に対して、以下の7 カテゴリーでの頻度を求める。

1. 「局所増悪」のみ
2. 「肝内再発」のみ
3. 「転移」のみ
4. 「局所増悪」 + 「肝内再発」
5. 「局所増悪」 + 「転移」
6. 「肝内再発」 + 「転移」
7. 「局所増悪」 + 「肝内再発」 + 「転移」

7.3.2. エンドポイントの定義

7.3.2.1. 局所無増悪生存期間 local progression-free survival (LPFS)

登録日を起算日とし、局所増悪（11.1.3.）と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうちまでの期間。

- 局所増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。生検または手術的摘出による検体での病理診断した場合、生検または手術的摘出を施行した「手術日」をもってイベントとする。
- 局所増悪と判断されていない生存例では局所増悪がないことが確認された最終日（最終局所生存確認日：入院中では症例報告用紙記入日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする。
- 毒性や患者拒否等の理由による放射線治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 転移、肝内再発、二次癌（異時性重複癌）はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで局所無増悪生存期間とする。

7.3.2.2.3 年局所無増悪生存割合 3 year local progression free survival (3 year LPFS)

「11.3.1. 局所無増悪生存期間」をKaplan-Meier 法により推定した3年の時点生存割合。

8. 倫理的事項

8.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付表）および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示第255号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）に従って本試験を実施する。

8.2. インフォームドコンセント

8.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1. 病名、病期、に関する説明
2. 本試験が臨床試験であること。一般診療（Clinical practice）との違い
3. 本試験のデザインおよび根拠（rationale：意義、登録数、必要性、目的など）
4. 放射線照射法、照射線量、照射回数、プロトコル治療全体の期間など
5. プロトコル治療により期待される効果、延命効果、症状緩和効果など
6. 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
7. 費用負担と補償：治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ、患者負担額は定位放

放射線治療の保険承認されている医療費63万円のうちの自己負担分とその他の薬剤費、検査費および入院料等の自己負担分を合わせ、合計で診療費20-50万円程度となること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。本試験参加施設では保険診療可能である。

8. 代替治療法：現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益
9. 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
10. 試験に参加することによって享受できるとされる利益と被る可能性のある不利益。
11. 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、施設外の医療関係者により参照されること。
12. 同意拒否と同意撤回：試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
13. 人権保護：氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。
14. データの二次利用：個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。

8.2.2. 同意

試験についての説明を行い、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載する。同意文書は部コピーし、1部は患者本人に手渡し、原本はカルテに保管する。

8.3. プライバシーの保護と患者識別

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本登録患者の氏名は参加施設間にて伝達されることはない。もし誤って患者氏名が伝えられた場合には、記録媒体に寄らず、破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、資料管理ファイルに記載されることはない。カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次がん等の附随研究による調査も有り得るがんの多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視できない。以上より、本研究では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、すべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。