

令和元年5月16日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10401

研究課題名(和文) 初発孤立性肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療の有効性を検証する多施設共同試験

研究課題名(英文) Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for untreated solitary primary hepatocellular carcinoma

研究代表者

石倉 聡 (Ishikura, Satoshi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：40407242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究のPrimary endpointは3年生存割合、症例登録期間3年、追跡期間は登録終了後3年、総研究期間6年のデザインであり、2018年7月、合計36例にて登録を終了した。2019年の米国放射線腫瘍学会で本研究の短期成績を報告し、今後長期成績を報告する予定である。観察期間中央値20.8か月で、3年生存割合は78% (95%信頼区間:53% - 91%) であり、期待値の70%を上回った。Grade 5の有害事象は見られず、現時点では有望な結果と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

初発孤立性肝細胞癌に対する定位放射線治療は手術、ラジオ波焼灼療法に比肩する高い有効性が強く示唆されているものの、多施設共同臨床試験による科学的な評価が十分でなく標準治療にはなっていない。本研究は定位放射線治療が標準治療となりうるか多施設共同臨床試験により検証することを目的とした貴重なものである。本研究により定位放射線治療の有効性が検証されれば、侵襲の高い治療が困難である多数の高齢がん患者に多大な恩恵となるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The primary endpoint of this study was the 3-year overall survival with a follow-up period of 3 years. We finished the accrual with 36 patients in July, 2018. The early results will be presented at the annual meeting of the American Society for Radiation Oncology in 2019, and the final results will be published in a few years. With a median follow-up period of 21 months, the 3-year overall survival was 78% (95% confidence interval, 53% - 91%), which exceeded the expected value of 70%. Grade 5 toxicity was not observed. Stereotactic body radiotherapy for untreated solitary primary hepatocellular carcinoma seems to be promising.

研究分野：放射線治療

キーワード：定位放射線治療 肝細胞癌

1. 研究開始当初の背景

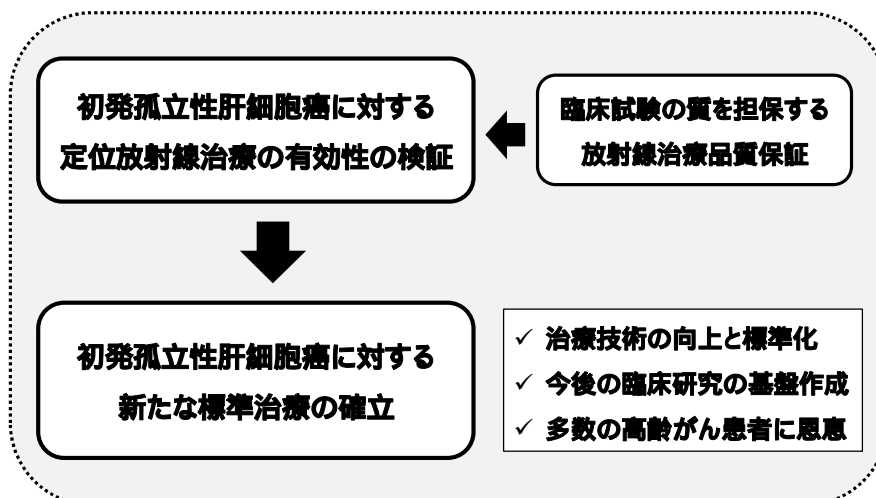
近年の情報技術の革新的進歩により、放射線治療も従来の二次元から三次元 / 四次元放射線治療、定位放射線治療、強度変調放射線治療、粒子線治療などへと急速に高度化が進んでいる。これらの先進的放射線治療の確立には臨床試験による科学的な評価が必須である。

このうち定位放射線治療は、高い精度で高線量の放射線を局所に集中させることにより合併症を軽減させながら腫瘍の制御を向上させるものであり、直径 5cm 以内で転移病巣のない原発性肺癌または原発性肝癌、および 3 個以内で他病巣のない転移性肺癌または転移性肝癌を主な適応として 2004 年に保険収載された。原発性肺癌については研究代表者が研究グループ事務局を務めていた日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 放射線治療グループにおいて検証的臨床試験 (JCOG0403) を実施し、手術不能および手術拒否例においては定位放射線治療が従来の放射線治療に代わる新たな標準治療と位置付けられた。一方、本研究で対象とする初発孤立性肝細胞癌における標準治療は手術あるいはラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) である。これらが不能な場合には肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization : TACE) が行われるが、手術、RFA と比較して治療成績は劣っている。一方、定位放射線治療の治療成績の報告では手術、RFA に比肩しうる高い有効性が強く示唆されるものの臨床試験による評価がないため、肝癌診療ガイドラインでは治療選択肢として示されるに至っていない。

研究代表者はこれまで、放射線治療を含む多くの多施設共同臨床試験に研究代表者あるいは放射線治療研究事務局として関与してきた中で、一般診療への安全で質の高い先進的放射線治療の普及には放射線治療品質保証システムが不可欠であることを強く認識し、2000 年より海外の臨床試験グループ、品質保証グループ等と情報交換・情報共有を行うとともに、わが国における先進的放射線治療を用いた標準治療の確立を目指した臨床試験の企画・実施に精力的に取り組んできた。

2. 研究の目的

本研究は原発性肝癌の臨床において定位放射線治療が標準治療として位置づけられるか否かを多施設共同臨床試験により検証するものである。本研究は、これまでに報告がない初発孤立性肝細胞癌に対する定位放射線治療の多施設共同臨床試験である点が特色である。また臨床試験における放射線治療の品質保証により質を担保し、肝細胞癌に対する定位放射線治療技術の向上および標準化を図り、この領域における今後の臨床研究基盤を確立するとともに、質の高い定位放射線治療の安全な一般診療への普及に貢献するものである。さらに本研究の結果により定位放射線治療が標準治療となれば、現在の高齢化社会において侵襲の高い治療が困難である多数の高齢がん患者に多大な恩恵をもたらすものと考えられる。



3. 研究の方法

平成 28 年度の計画：本研究で実施する「初発孤立性肝細胞癌に対する定位放射線治療の多施設共同臨床試験」は、すでに参加施設の IRB 承認および UMIN 臨床試験登録を経て症例登録が開始されている。平成 28 年度は症例登録および治療後の経過観察を継続する。年 2 回の参加施設を集めた会議を開催し、登録症例のモニタリング、増悪と局所制御に関する中央判定、放射線治療品質保証として登録症例の治療計画の確認、等を行う。治療計画の確認においては、各参加施設の放射線治療計画装置から DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) 形式による画像情報および DICOM-RT (DICOM in RadioTherapy) 形式による腫瘍、正常臓器等の輪郭情報、線量分布情報をデジタルデータとして出力し、各参加施設で個人情報を匿名化したものを収集し評価する。

平成 29-30 年度の計画：症例登録および治療後の経過観察を継続する。症例登録は平成 30 年度に完了する。年 2 回の参加施設を集めた会議を開催し、登録症例のモニタリング、増悪と局所制御に関する中央判定、放射線治療品質保証として登録症例の治療計画の確認、等を行う。また、欧米の臨床試験グループ会議ないし国際学会に参加し、肝癌に対する定位放射線治療および放射線治療の品質保証に関する最新の情報収集を行う。

< 臨床試験の概要 >

対象：組織学的または臨床的に肝細胞癌と診断されている初発孤立性肝細胞癌

Primary endpoint：3 年全生存割合

Secondary endpoints：全生存期間、3 年局所制御割合、局所無再発生存期間、3 年肝内無再発割合、3 年肝外（リンパ節 + 遠隔転移）転移無再発割合、3 年原病生存割合、3 年肝不全死割合、1 年、3 年の肝機能、初回再発に対する治療法、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

治療：X 線を用いた定位放射線治療。1 日 1 回 8 Gy、総線量 40 Gy

予定登録数：60 例

登録数設定根拠：過去に報告された定位放射線治療および TACE の治療成績を考慮し、3 年全生存割合の期待値を 70%、閾値を 50%と設定した。本試験は単群試験であるが検証的試験として位置づけることから、検定の有意水準を両側 5%、検出力を 90%、登録期間 3 年、登録終了後の観察期間を 3 年の条件で必要適格症例数は約 50 例と算出された。若干の脱落等を考慮し、必要登録例数を 60 例と設定した。

総研究期間：6 年（登録期間：3 年、観察期間：登録終了後 3 年）

4. 研究成果

平成 28 年から 30 年度にかけて症例登録および参加施設を集めた会議を開催し、登録症例のモニタリング、増悪と局所制御に関する中央判定、放射線治療品質保証として登録症例の治療計画の確認、等を行った。また、欧米の臨床試験グループ会議および国際学会に参加し、肝癌に対する定位放射線治療および放射線治療の品質保証に関する最新の情報収集を行った。

本研究では、症例登録速度が十分ではなかったために施設内で一層の周知および学会発表により定位放射線治療の認知度向上に努めるとともに、さらに参加施設の追加、登録期間の延長を行ったもののその後も症例登録ペースが遅かったため、2018 年 7 月、合計 36 例にて登録を終了した。2019 年の米国放射線腫瘍学会で本研究の短期成績を報告し、その後経過観察期間を延ばし長期成績を報告することとした。

現在までの結果の概略を以下に記載する。

2014 年 1 月から 2018 年 7 月までに 36 例が登録された。年齢中央値は 74 歳、Barcelona Clinic Liver Cancer 病期分類では 0 期 13 例、A 期 23 例。腫瘍径の中央値は 23.3mm。4 例は抗癌剤を含まずリピドールのみを使用した transarterial embolization (TAE)

併用。観察期間中央値 20.8 か月で、3 年生存割合は 78% (95%信頼区間 53%-91%) であり、期待値の 70%を上回った。3 年局所無増悪生存割合は 73% (95%信頼区間 48%-88%)、3 年局所制御割合は 90% (95%信頼区間 65-98%) であった。定位放射線治療後 3 か月までの Grade 3 以上の有害事象を表に示すが、Grade5 の有害事象は見られなかった。今後長期の経過観察を要するが、現時点では有望な結果が得られたものと考えられる。

Toxicities	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
aspartate transaminase	3 (8.6)	1 (2.9)
total bilirubin	1 (2.9)	1 (2.9)
platelet decrease	3 (8.6)	1 (2.9)
-glutamyltranspeptidase	6 (17.1)	1 (2.9)
ascites	2 (5.7)	0
portal thrombosis	1 (2.9)	0

< 引用文献 >

Takayasu K, Arai S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. J Hepatol 2012;56:886-892

第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004-2005 年)、日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会 (編)、肝臓 2010;51:460-484

Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Small Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Outcome Analysis in 185 Patients. Acta Oncologica 2014;53:399-404

Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Previously Untreated Solitary Hepatocellular Carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:372-379

Kimura T, Aikata H, Takahashi S, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies. Hepatol Res 2015;45:378-386

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Hussein M, Clementel E, Eaton D, Greer P, Haworth A, Ishikura S, Kry S, Lehmann J, Lye J, Monti A, Nakamura M, Hurkmans C, Clark C. A virtual dosimetry audit - Towards transferability of gamma index analysis between clinical trial QA groups. Radiother Oncol 125:398-404, 2017 (査読有)
DOI: 10.1016/j.radonc.2017.10.012

[学会発表] (計 3 件)

Kimura T, Takeda A, Ishikura S, Ariyoshi K, Imaginbai T, Kato T, Eriguchi T, Oku Y, Ozawa S, Tsurugai Y, Kokubo M, Shimizu S. Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for untreated solitary primary hepatocellular carcinoma: The STRSPH study. The 61st ASTRO Annual Meeting, 2019

Hussein M, Eaton D, Greer P, Haworth A, Hurkmans C, Ishikura S, Kry S, Lehmann J, Lye J, Monti A, Nakamura M, Clark C. A virtual dosimetry audit - towards transferability between global QA groups in clinical trials. The 36th ESTRO Annual Meeting, 2017

Clark C, Field C, Followill D, Haworth A, Ishikura S, Izewska J, Hurkmans C. Harmonising the clinical trials QA group reports on phantom measurements around the globe. The 35th ESTRO Annual Meeting, 2016

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：木村 智樹

ローマ字氏名：KIMURA, Tomoki

所属研究機関名：広島大学

部局名：病院（医）

職名：講師

研究者番号（8桁）：90379876