

201119015B



Efficacy of **S**urgery vs. **R**adio-Frequency ablation (RFA) on primary hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical trial

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の
有効性に関する多施設共同研究
(H21 — がん臨床 — 一般 — 015)

平成21-23年度
総合研究報告書

研究代表者 國土 典宏

平成24(2012)年4月

目 次

I. 総合研究報告

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同研究 研究代表者 國土 典宏 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学肝胆膵外科 教授 -----	2
--	---

名簿 1 SURF trial 研究代表者 研究分担者 -----	11
名簿 2 SURF trial 独立データモニタリング委員 -----	12
名簿 3 SURF trial プロトコル作成委員会 -----	13
Table 1 SURF trial 参加施設リスト -----	14
Figure 1 SURF trial 全体像 -----	15
Figure 2 試験の流れ -----	16
Figure 3 学会認定書 -----	17
Figure 4 患者説明用資料 (A4 ボード) -----	18
Figure 5 医師携帯用資料 (ポケットマニュアル) -----	19
Figure 6 SURF trial ホームページ -----	20
Figure 7 紹介医用概要パンフレット -----	21
Figure 8 コールセンター連絡先 -----	22
Figure 9 症例登録の推移 -----	23
資料 1 発表論文 1 -----	26
資料 2 発表論文 2 -----	28
資料 3 プロトコル (改訂版) RCT -----	36
資料 4 プロトコル (改訂版) cohort -----	72
資料 5 東京大学倫理委員会承認書 -----	96

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	98
--------------------------	----

III. SURF trial 症例登録票 -----	150
-----------------------------	-----

I. 総合研究報告

厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する 多施設共同研究

(H21 —がん臨床— 一般 — 015)

研究代表者 國土 典宏 東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学肝胆膵外科 教授

研究要旨：

本研究は Child-Pugh 7 点以下、3 個以下 3cm 以下の初発古典的肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼法の有効性を生存と無再発生存を主評価項目とした無作為化比較試験(RCT)にて検証することを主目的として、計画され、平成 21 年 4 月 1 日より登録開始された。RCT に cohort 研究を組み合わせ、結果の一般化が容易になるようデザインされている。平成 24 年 3 月 31 日現在、RCT に 172 例、cohort に 473 例の登録総数となり、この 1 年間で 82 例、cohort に 179 例の新規登録を得た。平成 21 年から一般市民用の講演会を積極的に開催してきたが、本年度は東京での 1 回に加え、熊本と大阪で各 1 回開催し、西日本でも本研究の存在と意義を認知してもらおうように努めた。さらにホームページを充実させ、研究グループ内でミーティングを開催し、登録促進に努めた結果、RCT の登録ペースは上昇傾向である。ただし、研究開始当初予定した 3 年（平成 24 年 3 月 31 日まで）での登録完遂は困難な状況のため、グループ内の検討と独立データモニタリング委員会の承認を経て、登録期間 2 年の延長を決定した。さらなる登録促進を目指し、活動を継続したい。

研究者分担者氏名・所属機関名・職名
(名簿 1)

A. 研究目的

1) 背景

日本人の肝臓による死亡数は年々増加し、癌の死因の中では肺、胃、大腸に続いて第4位に位置する[1]。また、日本では肝細胞癌(HCC)が原発性肝臓の約95%を占め、主要な死因の一つといえるが、いまだに統一した治療法は確立されていない。肝切除およびラジオ波焼灼療法(RFA)、エタノール注入法(PEI)を代表とする経皮的局所療法は、短期的には非常に良好な成績を挙げられるようになったものの、長期的にはどちらが優れているかは明らかでない。一般に肝切除は経皮的局所療法に比し、腫瘍細胞を確実に除去できる点で優れているが、患者に対する侵襲は大きいとされる。現状では治療法の選択は各施設の得意不得意に依拠している。

2005年に腫瘍条件と肝機能条件から治療法を選択する「肝臓診療ガイドライン」[2]が公表され、単発あるいは最大径3cm以内3個以下の肝細胞癌に対しては肝切除とRFAを推奨しており、これは2009年発刊の第2版でも変わっていない。しかし、この推奨は日本肝臓学会の全国追跡調査のデータを用い、肝切除とPEIを比較した結果に基づくものである[3]。また、PEIに対するRFAの優位性が証明された[4]現在、肝切除とRFAの有効性を再検証すべきである。

最近、肝切除と経皮的局所療法を比較した2つの無作為化比較試験(RCT)の結果[5,6]が報告され、ともに切除と経皮的局所療法は同等という結論で、evidence levelはIbに分類される。しかし、どちらの研究も、症例数が不十分、仮説が明確でない、RFAから肝切除への一方的かつ異常に高い変更

率(21%)など、デザインや結果に重大な問題があるため、これらの結論をそのままevidence levelの高い知見と捉えるべきではない。また、日本肝臓学会の全国追跡調査の最新データを用いて、肝切除・RFA・PEIを比較した報告が最近発表され、肝切除が再発で有意に成績が良好という結果だったが、追跡期間が1年弱と短く、確定的な結論とは言えない[7]。よって、現時点で肝切除とRFAの有効性を長期成績から検証した研究は皆無である。

以上より、肝切除とRFAの長期成績に基づき有効性を検証することは肝細胞癌診療における最重要課題であり、臨床的意義は極めて大きい。そこで、両者の初回治療としての有効性を十分な症例数を有するRCTにて比較検討することを主たる目的とし、本研究が企画・立案された。

<参考文献>

- [1] 厚生労働省 人口動態・保健統計課. 2007年人口動態調査.
- [2] 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班編:科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2005年度版. 金原出版.東京. 2005.
- [3] Arii S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology*. 32:1224-9, 2000.
- [4] Shiina S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 129:122-30, 2005.
- [5] Huang GT, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg*. 242: 36-42,

2005.

[6] Chen MS, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 243:321-8, 2006.

[7] Hasegawa K, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol.* 49:589-94, 2008.

2) 研究の目的

本研究は、初発肝細胞癌に対する初回治療法選択の根拠となるエビデンス確立のため、現在もっとも有力な治療法である肝切除およびラジオ波焼灼法 (RFA) の初回治療としての有効性を、肝機能良好 (Child-Pugh score 7 点以下)かつ 3cm、3 個以下の腫瘍条件を満たす初発症例を対象とした無作為化比較試験(RCT)にて比較検討することを、主たる目的としている。

本邦ではエビデンスに基づく医療を目指しながらも、肝心のエビデンスが不足しているのが現状だが、本研究によって、臨床研究に対する国民の関心と理解を増進させ、今後の Evidence-Based Medicine の推進に寄与しうると期待している。

B. 研究方法

本研究は Surgery vs. RFA trial から SURF trial と称しているが、SURF-RCT と「肝切除と RFA の有効性を比較する前向きコホート研究(SURF-cohort)」から構成される。SURF-cohort は SURF-RCT の付随研究として行い、SURF-RCT の対象だが SURF-RCT 参加への同意が得られなかった患者を対象とし、全生存、再発等について前向きに定期的に調査する。担当医師は、本試験の対象となりうる患者から SURF-RCT 参加の同意を取得できない場合は、SURF-cohort

への登録の可能性を検討する。この同意を得られた場合は RCT と同様の方法で経過観察が行われる。同意が得られなかった場合は通常の外来フォローを受ける。コホート研究を併施する目的は RCT に入った症例と入らなかった症例、各々の集団の性格を把握し、RCT で得られた結論が一般化可能かどうかを判断するための情報を得ることにある。以下に SURF trial の全体図(Fig. 1)を示す。

本研究は以下の条件を満たす患者を対象とする。

*腹部ダイナミック CT にて典型的な肝細胞癌の造影所見を示し、かつ最大径 3 cm 以内、3 個以内と診断された患者

*画像上明らかな肝外病変や脈管侵襲 (門脈・胆管・肝静脈内の腫瘍栓) を伴わない患者
*肝機能が Child-Pugh score 7 点以下に分類される患者

*当該施設で肝切除と RFA がともに治癒的に施行可能と判断された患者

*登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳未満である患者

SURF-RCT では上記の条件を満たす初発肝細胞癌症例のうち、文章による同意を得られた症例を、無作為に 2 群(手術群、RFA 群)に割付け、それぞれ割付に従った初回治療を施行した後、同一の方法(採血、造影 CT など)にて最低 5 年間経過観察を行う。割付けには①年齢(20-59 歳 or 60 - 79 歳)、②HCV 感染の有無、③腫瘍径(2cm 未満 or 以上)、④腫瘍数(単発 or 複数)、⑤施設の 5 つを前層別因子とした最小化法を用いる。症例数は計 600 例とし、試験開始より 3 年間で登録期間とする(Fig. 2)。

主評価項目は全生存と無再発生存とする。患者の割付け、データ収集、監査は、研究者と無関係のデータセンター (NPO 日本臨床研究支援ユニット) に一任し、データの質を担保している。登録症例数が目標症例

数に達した3年後に、独立データモニタリング委員会にて無再発生存につき最終解析を行い、結果を公表。同時期に全生存について中間解析を行い有意差があれば公表する。全生存に有意差がなければ登録終了後5年で全生存につき最終解析を行い、結果を公表する。

SURF-RCTの仮説は「3個以下、3cm以下の腫瘍条件とChild-Pugh score 7点以下の肝機能条件を満たす肝細胞癌において、RFA群の3年無再発生存率を40%とすると、手術群の3年無再発生存率は50%となり、RFA群を10%上回る。また、RFA群の5年生存率を60~70%とすると、手術群の5年生存率はRFA群を10%上回る。」であり、これを証明するために必要な症例数は片群300例、総数600例 ($\alpha=0.05$ 、検出力80%、両側検定、登録期間3年、合計追跡期間8年)と計算された。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して本試験を実施する。とくに下記の点に配慮した。

1) 患者への説明および同意の取得

担当医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し施設の倫理審査委員会(またはInstitutional Review Board、IRB)で承認の得られた説明文書を渡し、口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、質問する機会と判断するのに十分な時間を与え、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を依頼し、本人の自由意思による同意を同意書で得るものとする。

2) 人権への配慮(プライバシーの保護)

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分

配慮する。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、登録受付時に発行される「症例登録番号」と施設内で設定する「被験者識別コード」により被験者を特定し、その秘密保護について配慮する。本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

3) 安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応(検査、治療、試験中止など)を行い、被験者の安全の確保に努める。肝切除およびRFA固有の合併症のリスクを伴うが、治療関連死亡率はともに1%以下であり、安全性に大きな差はない。また、両試験治療は通常診療でも行われる標準治療であるため、得られる治療効果は同等であり、本試験への参加により、高まる危険や不利益はないと考えられる。

4) プロトコルおよび患者説明文書作成

本研究のプロトコルおよび患者説明文書は「C. 研究の進捗状況と結果」で記したように東京大学での原案作成から確定までに約2年を要している。その間、全国の専門施設の代表者と十分な議論を積み重ね、改訂した。東京大学医学部附属病院内の肝癌Cancer Boardにおいても、本研究内容につき検討し、承認を得た後、本研究と無関係の6名の委員からなる独立データモニタリング委員会で審査され、承認を受けた。中央倫理審査として東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会で本試験の実施について、2009/1/26付で承認を得たほか、各施設においても倫理審査委員会(IRB)で承認されている(104施設)。ほかは申請中である。さらに、日本外科学会、日本肝臓学会(Fig. 3)、日本肝癌研究会の3つの主たる

関連学会からも公認を受けた。

C. 研究結果

1) 研究の立ち上げ

本研究の構想は平成 18 年 11 月に始まる。プロトコル原案を平成 18 年 12 月に作成、東京大学消化器内科、肝胆膵外科、放射線科と生物統計家のコアメンバー会議で詳細を検討した。さらに、他施設の意見を取り入れるため、肝切除・RFA の両方の経験が豊富な 13 施設の代表者の協力を募り、平成 19 年 10 月 18 日の第 1 回検討会以降、合計 3 回の検討会と、2 回のアンケート調査を行い、プロトコル改訂に反映させた（プロトコル作成委員会、**名簿 3**）。独立データモニタリング委員会(**名簿 2**)での承認を経て、平成 20 年 12 月にプロトコルが確定し、平成 21 年 1 月 26 日、東京大学倫理委員会承認された。その後、全国に広く試験への参加を募り、現時点で全国 104 施設が参加の意思を表明している (**Table 1**)。

平成 21 年 4 月 1 日、全国に先駆けて東京大学で試験登録を開始した。同年 6 月 5 日、神戸にて平成 21 年度第 1 回班会議およびキックオフミーティングを開催し、130 名以上の参加施設代表者が集まった。倫理委員会の承認を得た施設から順に試験登録が開始されている。

患者からの同意取得を容易にするため、説明用の DVD(約 8 分)やボード(**Fig. 4**)を作成した。担当医の利便を考慮し、ポケットマニュアル(**Fig. 5**)を作成し、各参加施設に配布した。また、SURF trial の啓蒙活動として平成 21 年 6 月 9 日に東京大学医学部附属病院にて記者会見を開き、新聞その他メディアを通じた広報活動を行った。その結果、読売新聞(平成 21 年 6 月 18 日夕刊)や共同通信社(平成 21 年 6 月 30 日)などの報道機関に取り上げられた。

また、**Fig. 6** のように試験ホームページ

を立ち上げ (<http://www.surftrial.jp>)、試験の最新情報が簡単に得られるようにした。各参加施設に患者を紹介する医療機関を対象に、本試験の意義を理解してもらい、登録促進につなげるため、パンフレット(**Fig. 7**)を作成し、配布した。

以降、SURF-RCT の症例登録促進を第一目標とし、医師や市民向けの啓発と研究グループ内のモチベーション向上を目指した活動を一貫して行ってきた。以下にまとめる。

2) 登録促進を目指した活動

* 班会議 :

平成 21 年度 (6/5、11/17、3/9)

平成 22 年度 (6/8、12/14、2/22)

平成 23 年度 (6/21、12/20)

上記のように班会議を開催し、研究グループで登録促進を目指した工夫を討議し、対策を練った。

* 症例検討会 : どういう症例を本研究の対象とし、対象外とするべきかを研究グループ内で統一するのが難しいと予想されたため、年に 1 回の症例検討会を行った。各施設から具体的な症例を持ち寄り、本研究の対象となりうるかを検討し、共通の認識の醸成に努めた。下記のごとくこれまでに計 3 回開催した。

H21/10/16 : 京都大学

H22/7/9 : 大阪国際会議場

H23/7/29 : 静岡コンベンションセンター

* 講演会 : 医療関係者および一般市民を対象とした講演会を、それぞれ 2 回、5 回開催し、本研究の意義を広く周知するとともに、試験への参加を訴えた。講演会の内容は新聞その他にも掲載された。

< 医師向け >

H21/10/24 : 東京大学

H22/11/22 : パシフィコ横浜

(ともに日本対がん協会共催)

<市民向け>

H21/11/14: 秋葉原コンベンションホール
(日本対がん協会共催)

H22/11/27: 大手町サンスカイルーム (日本対がん協会共催、東京肝臓友の会後援)

H23/11/12: 大阪国際交流センター

H23/12/17: 熊本市医師会館
(日本対がん協会共催)

H23/12/18: 新宿 NS ビル
(日本対がん協会共催)

*論文発表: 医師向けの啓発として、英文レターと和文論文を作成し、それぞれ Hepatology Research (発表論文 1=資料 1 として添付) と The Liver Cancer Journal (発表論文 2=資料 2 として添付) に掲載された。マスコミの取材も受け、本研究は週刊文春に紹介された。

*コールセンター設置: 一般市民が無料でアクセスできるようなコールセンターをデータセンター (NPO 日本臨床研究支援ユニット) に設置した。平成 22 年 8 月 17 日、受付オペレーター対象に本研究に関する勉強会を行い、応対マニュアルを作成して、平成 22 年度より対応を開始した (Fig. 8)。

3) 症例数の推移

Fig. 9 に示した通り、平成 24 年 3 月 31 日現在で SURF-RCT=172 例、SURF-cohort=473 例の登録を得た。

4) 研究プロトコルの変更

上記のような工夫と努力にも関わらず、当初掲げた 3 年での目標 600 例の登録はかなわない状況となった。中心施設である東京大学の倫理委員会で承認された当初の登録予定期間は平成 24 年 3 月 31 日までで

ある。

そこで、平成 23 年 12 月 20 日: 第 2 回班会議において、今後の対応が協議され、その結果 SURF RCT の登録期間を 2 年延長する 方針を本研究グループとして採用した。その理由として、

*本研究テーマの重要性は高く、国内外で注目されている。

*公的研究費 (厚労省科研費) のサポートを得た研究であり、今までに費やした資金と労力を考えると、現時点での中止は避けるべきである。

が挙げられた。

さらに班会議では「2 年の期間延長」でも当初の目標症例数 600 に至らない可能性についても検討され、その事態に備えて、SURF RCT に並施している SURF-cohort 研究のデータを用いた中間解析を追加する 方針となった。これによって、SURF RCT に登録された症例群の中でどれくらいのイベントが発生し、primary endpoint の全生存と再発に関し、どれくらいの検出力が担保されているかをある程度推定することが可能であり、2 年の延長期間後に再度試験の中止または再延長という重大な決定を下す上で貴重な参考データとなりうると考えられた。

以上の 2 点 (SURF RCT の登録期間 2 年延長、および SURF cohort の中間解析) につき、独立データモニタリング委員会において検討され、平成 24 年 3 月 18 日付で承認された。

SURF RCT および SURF cohort のプロトコルを変更 (資料 3、4) し、東京大学倫理委員会に変更申請、平成 24 年 3 月 28 日付で、正式承認を得た (資料 5)。

D. 考察

本試験のうち根幹をなす RCT の目標の 600 例には道遠したが、各種の啓蒙活動や

一種の宣伝活動の効果か、明らかな RCT 登録のペースアップ傾向がみられる。2 年の延長期間でさらに努力を重ね、なんとか目標の達成を目指したい。

また、今後の SURF RCT の運用に生かすべく、SURF cohort の中間解析を実施したい。

E. 結論

本研究で得られる結果を肝臓診療ガイドラインに反映させることで、各施設における治療法の得手不得手でなく、患者にとって真に利益のある治療が提供されることが期待される。これはわが国における医療の質の担保、医療レベルの均一化に重要な役割を果たすと考えられる。また癌の再発率という観点で考えると、長期的に再発率の低い治療が標準治療として選択されるようになることは、医療の無駄を省き、医療費の抑制に一部貢献する可能性をもつものと思われる。

また、最近本研究と同じテーマに関する競合研究の結果が報告されたが、十分なエビデンスを示しているとは言えない。肝臓診療で世界をリードする立場にあるわが国だからこそ、そこから発信されたエビデンスレベルの高い研究結果は、今後世界の肝臓診療に大きな影響をもつと考えられ、本研究を完遂する意義は依然大きい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ishizawa T, Mise Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC : The Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 17 (4): 389-393, 2009

Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 17(2): 186-192, 2009

Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 16(10) : 2795-2804, 2009

Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 115 (11): 2491-2504, 2009

Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. *J Gastroenterol* 44 Suppl 19: 119-121, 2009

Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* 39(2): 107-116, 2009

Midorikawa Y, Yamamoto S, Tsuji S, Kamimura N, Ishikawa S, Igarashi H, Makuuchi M, Kokudo N, Sugimura H, Aburatani H. Allelic imbalances and homozygous deletion on 8p23.2 for stepwise progression of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 49(2): 513-522, 2009

Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, Imamura H, Sugawara Y,

Kokudo N, Makuuchi M. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 145 (1): 9-19, 2009

Ikeda M, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 50(2): 199-203, 2009

Ishizawa T, Hasegawa K, Tsuno NH, Tanaka M, Mise Y, Aoki T, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Takahashi K, Kokudo N. Predeposit autologous plasma donation in liver resection for hepatocellular carcinoma: toward allogenic blood-free operations. *J Am Coll Surg* 209 (2): 206-214, 2009

Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Risk factors and management of ascites after liver resection to treat hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 144 (1): 46-51 2009

Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, Tateishi R, Makuuchi M. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial). *Hepato Res* 40: 851-852, 2010

Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Makuuchi M. Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 17(4): 430-433. 2010

長谷川潔、國土典宏、建石良介、椎名秀一朗、幕内雅敏. 優劣の実証 -SURF Trail

の構想— *Liver Cancer J* 3(2): 33-40, 2010

Shindoh J, Imamura H, Kokudo N. Isolated sling suspension during resection of the Spiegel lobe of the Liver: a safe alternative technique for difficult cases. *Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 17: 359-364, 2010

Shindoh J, Mise Y, Satou S, Sugawara Y, Kokudo N. The intersegmental Plane of the Liver is Not Always Flat-Tricks for Anatomical Liver Resection. *Ann Surg* 251(5): 917-922, 2010

Deng YB, Nagae G, Midorikawa Y, Yagi K, Tsutsumi S, Yamamoto S, Hasegawa K, Kokudo N, Aburatani H, Kneda A. Identification of genes preferentially methylated in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 1-10, 2010

Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Value of prophylactic abdominal in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 17(2): 186-192, 2010

長谷川潔、青木琢、菅原寧彦、國土典宏 ガイドラインの解説と検証 *消化器外* 34(7): 1027-1035, 2011

Kishi Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Hepatocellular Carcinoma: Current Management and Future Development — Improved Outcomes with Surgical Resection *Int J Hepatol* 2011:728103, 2011

井上陽介、長谷川潔、國土典宏 小肝癌の

治療－手術 vs RFA. 外科治療
105(5):453-560, 2011

Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N.
Venous reconstruction based on virtual liver resection to avoid congestion in the liver remnant. *Br J Surg* 98(12): 1742-1751, 2011

Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, Sobue T; the Liver Cancer Study Group of Japan. Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. *Hepatol Res* 41(12): 1208-1215, 2011

Arita J, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Beck Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 254(6): 992-999, 2011

Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M; HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 29(3): 339-364, 2011

Inagaki Y, Xu HL, Hasegawa K, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Tang W, Kokudo N. Des-gamma-carboxyprothrombin in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *J Dig Dis* 12(6):481-488, 2011

Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Daisuke Ban, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Yamamoto M, Kokudo N, Takayama T, Kawasaki S, Sakamoto M, Arii S Oxidative Stress Pathways in Noncancerous Human Liver Tissue to Predict Hepatocellular Carcinoma Recurrence: A Prospective, Multicenter Study *Hepatology* 54(4): 1273-1281, 2011

長谷川潔、國土典宏. 「SURF trial について」 (初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同研究) *Hepatoday Vol.24 Wave*: p.12, 2011

長谷川潔、菅原寧彦、國土典宏. 「肝細胞癌の外科治療に関する臨床試験」特集”いま必要な外科治療に関する臨床試験の最新知識” *臨床外科* 66(5): 588-595, 2011

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:本研究のプロトコルの概要はUMIN-CTR(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>)に登録し、公開している。登録IDはSURF-RC: UMIN000001795、SURF-cohort: UMIN000001796、である。

名簿 1.

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同研究 SURF trial

研究代表者	國土 典宏	東京大学肝胆膵外科	教授
研究分担者	幕内 雅敏	日本赤十字社医療センター	院長
	小俣 政男	山梨県立病院機構	理事長
	小池 和彦	東京大学消化器内科	教授
	椎名秀一朗	東京大学消化器内科	講師
	大橋 靖雄	東京大学生物統計学科	教授
	松山 裕	東京大学生物統計学科	准教授
	赤羽 正章	東京大学放射線科	准教授
	長谷川 潔	東京大学肝胆膵外科	准教授
	有井 滋樹	東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科	教授
	斎藤 明子	東京女子医科大学消化器センター	准教授
	高山 忠利	日本大学消化器外科	教授
	上本 伸二	京都大学肝胆膵・移植外科	教授
	工藤 正俊	近畿大学消化器内科	教授
	大崎 往夫	大阪赤十字病院第 1 消化器科	部長
	久保 正二	大阪市立大学第 2 外科・心臓血管外科	准教授
	山田 晃正	大阪府立成人病センター消化器外科	副部長
	山中 若樹	明和病院外科	院長
	前原 喜彦	九州大学消化器・総合外科	教授
	金子 弘真	東邦大学消化器センター外科	教授
	住野 泰清	東邦大学消化器センター内科	教授
	大河内信弘	筑波大学消化器外科	教授
	福田 邦明	筑波大学消化器内科	講師
	宮川 眞一	信州大学外科	教授
	田中 栄司	信州大学内科学第 2	教授
	太田 哲生	金沢大学消化器・乳腺外科	教授
	金子 周一	金沢大学内科	教授
	足立 尊仁	岐阜市民病院外科	部長
	西垣 洋一	岐阜市民病院内科	部長
	河田 則文	大阪市立大学肝胆膵内科	教授
	島田 光生	徳島大学消化器・移植外科	教授
	竹中 英喬	徳島大学消化器内科	診療助教
	山口 幸二	産業医科大学第 1 外科	教授
	原田 大	産業医科大学第 3 内科	教授
	古藤 和浩	九州大学病態制御内科（第 3 内科）	助教
	馬場 秀夫	熊本大学消化器外科	教授
	佐々木 裕	熊本大学消化器内科	教授

北野 正剛	大分大学第一外科	教授
清家 正隆	大分大学消化器内科	講師
森永 聡一郎	神奈川県立がんセンター消化器外科	部長
大川 伸一	神奈川県立がんセンター消化器内科	部長
高松 督	武蔵野赤十字病院外科	部長
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科	副院長
佐野 圭二	帝京大学外科	教授
滝川 一	帝京大学内科	教授
山崎 修	大阪市立十三市民病院外科	副院長
岡 博子	大阪市立十三市民病院内科	副院長

名簿 2.

独立データモニタリング委員会

委員長 委員	沖田 極	社会保険病院下関厚生病院	病院長
	門田 守人	がん研有明病院	副院長
	岡崎 正敏	品川外科病院	副院長
	中山 健夫	京都大学社会健康医学系健康情報学講座	教授
	堂園 俊彦	静岡大学人文学部	准教授
	山口 拓洋	東北大学未来医工学治療開発センター	教授

名簿 3.

SURF trial プロトコル作成委員会

(所属は作成当時のもの、順不同、敬称略)

幕内 雅敏 (日本赤十字医療センター)
小俣 政男、椎名 秀一朗、建石 良介、金井 文彦 (東京大学消化器内科)
國土 典宏、長谷川 潔、石沢 武彰、進藤 潤一 (東京大学肝胆膵外科)
赤羽 正章 (東京大学放射線科)
大橋 靖雄、松山 裕 (東京大学生物統計学)
工藤 正俊 (近畿大学消化器内科)
土師 誠二 (近畿大学消化器外科)
大崎 征夫 (大阪赤十字病院消化器科)
有本 明 (大阪赤十字病院肝胆膵外科)
山中 若樹 (明和病院外科)
奥新 浩晃 (姫路赤十字病院内科)
斎藤 明子 (東京女子医科大学消化器センター)
猪飼 伊和夫 (京都大学肝胆膵外科)
大村 卓味 (札幌厚生病院消化器内科)
玉井 英幸 (和歌山医科大学消化器内科)
内山 和久 (和歌山医科大学消化器外科)
山田 晃正、玉井 知英、今中 和穂 (大阪府立成人病センター)
小菅 智男 (国立がんセンター中央病院)
河田 則史、坂口 浩樹 (大阪市立大学消化器内科)
久保 正二、竹村 茂一 (大阪市立大学肝胆膵外科)
有井 滋樹 (東京医科歯科大学肝胆膵外科)
前原 喜彦、武富 紹信 (九州大学消化器外科)
高山 忠利 (日本大学消化器外科)
田中 正俊 (久留米医療センター)
永野 浩昭 (大阪大学消化器外科)
野浪 敏明 (愛知医科大学消化器外科)
金子 周一 (金沢大学肝臓病センター)
磯田 憲夫 (自治医科大学消化器内科)
中尾 昭公 (名古屋大学消化器外科)
須山 正文 (順天堂大学消化器内科)
森安 史典 (東京医科大学消化器内科)

Table 1 SURF trial 参加施設リスト
SURF trial 参加施設 (104施設) 2012年3月現在

1	東京大学医学部附属病院	56	東海大学医学部付属病院
2	日本赤十字社医療センター	57	東海大医学部附属八王子病院
3	日本大学医学部附属板橋病院	58	岡山大学病院
4	明和病院	59	NTT東日本関東病院
5	岩手医科大学	60	済生会 新潟第二病院
6	大分大学	61	埼玉県立がんセンター
7	大阪市立大学医学部附属病院	62	順天堂大学医学部附属順天堂医院
8	鹿児島大学	63	北九州市立医療センター
9	北里大学東病院	64	大分医療センター
10	九州大学	65	三重大学医学部附属病院
11	久留米大学医療センター	66	昭和大学藤が丘病院
12	高知大学医学部附属病院	67	富山大学附属病院
13	徳島大学	68	大阪赤十字病院
14	兵庫医科大学	69	東京女子医科大学
15	山口大学	70	福岡大学病院
16	和歌山県立医科大学	71	愛知医科大学
17	岐阜大学医学部附属病院	72	横須賀共済病院
18	近畿大学医学部 附属病院	73	京都大学
19	札幌医科大学附属病院	74	国立国際医療研究センター病院
20	札幌厚生病院	75	国立病院機構大阪医療センター
21	自治医科大学附属病院	76	名古屋市立大学病院
22	聖マリアンナ医科大学	77	大阪市立十三市民病院
23	大阪府立成人病センター	78	久留米大学病院
24	帝京大学医学部附属病院	79	長崎大学
25	東京医科大学病院	80	慶應義塾大学
26	山梨大学医学部附属病院	81	東北大学
27	国立病院機構千葉医療センター	82	癌研究会附属有明病院
28	産業医科大学	83	関西労災病院
29	岐阜市民病院	84	姫路赤十字病院
30	名古屋大学医学部付属病院	85	九州がんセンター
31	春日部市立病院	86	山梨県立中央病院
32	福岡市民病院	87	香川県立中央病院
33	松阪市民病院	88	高知医療センター
34	熊本大学	89	関西医科大学枚方病院
35	東邦大学医療センター大森病院	90	八尾市立病院
36	防衛医科大学校病院	91	都立駒込病院
37	千曲中央病院	92	福山市民病院
38	信州大学附属病院	93	国立病院機構福山医療センター
39	神奈川県立がんセンター	94	北海道大学病院
40	大阪けいさつ病院	95	奈良県立医科大学
41	旭中央病院	96	市立豊中病院
42	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	97	静岡県立総合病院
43	大阪大学医学部附属病院	98	旭川医科大学
44	茨城県立中央病院	99	京都府立医科大学
45	昭和大学病院	100	安曇野赤十字病院
46	宮崎大学医学部	101	藤田保健衛生大学
47	聖路加国際病院	102	大阪市立総合医療センター
48	新潟県立新発田病院	103	京都医療センター
49	関西医科大学附属滝井病院	104	社会保険下関厚生病院
50	日本医科大学附属病院		
51	東京医科歯科大学医学部附属病院		
52	武蔵野赤十字病院		
53	愛媛大学		
54	筑波大学附属病院		
55	金沢大学		

Figure 1

SURF trial 全体像

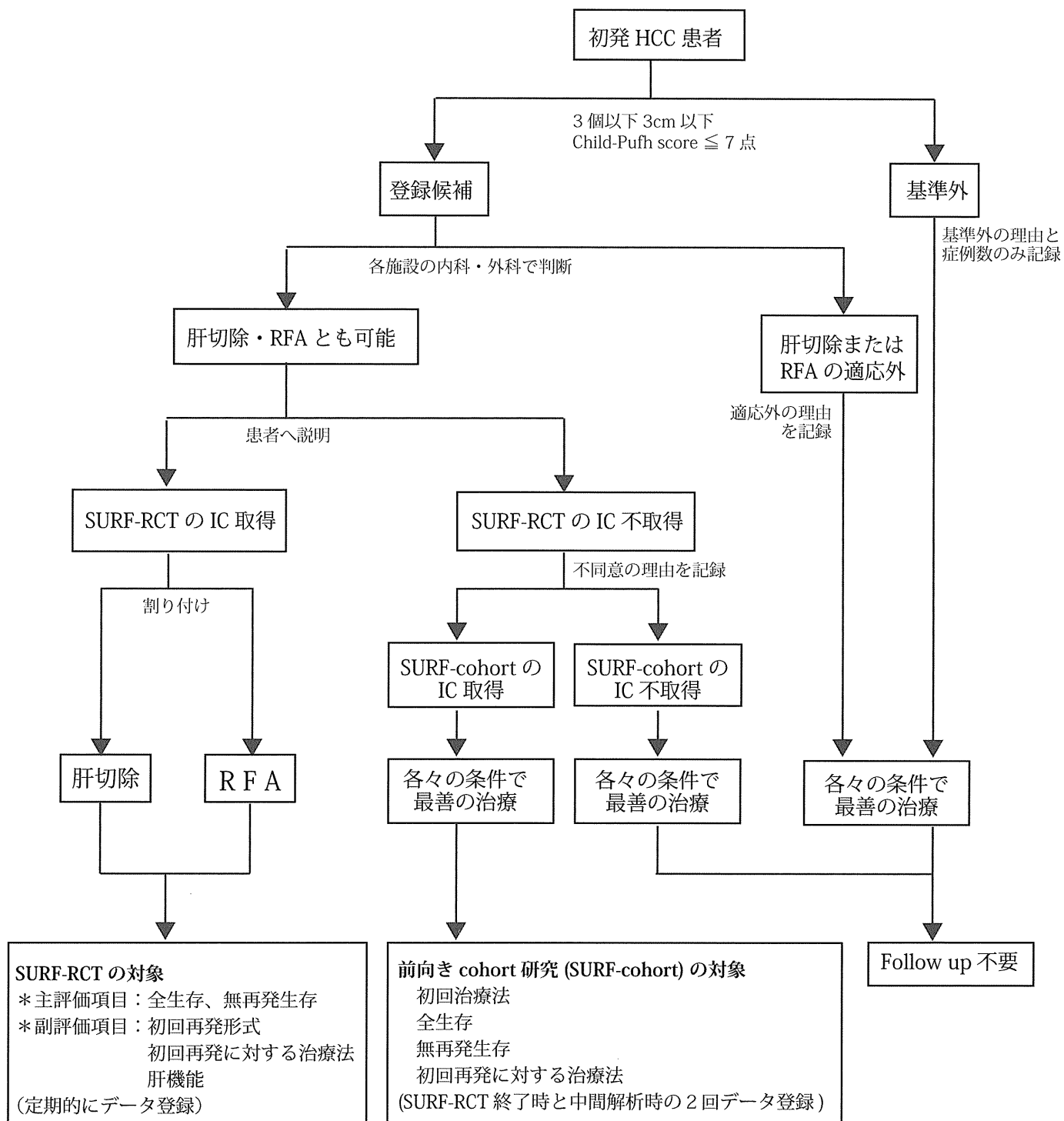


Figure 2 試験の流れ

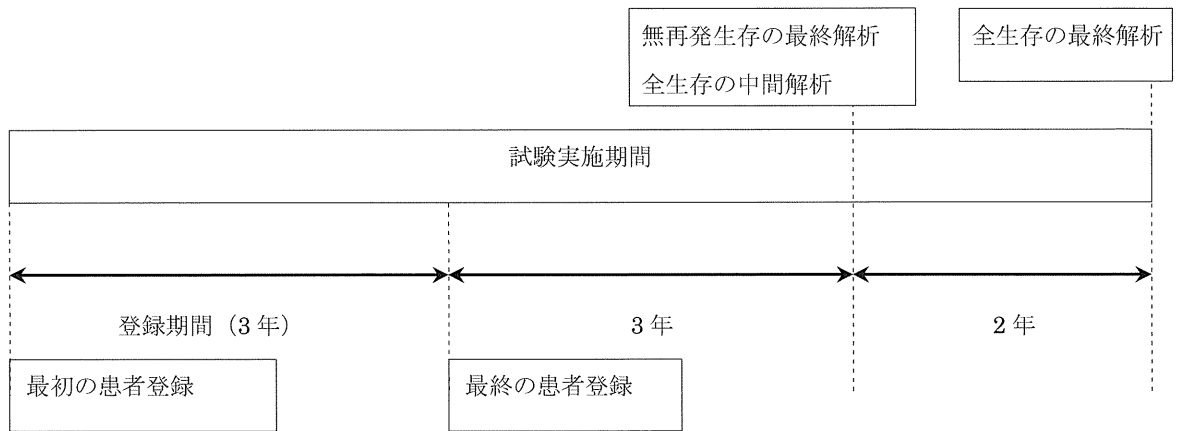


Figure 3 学会認定書

平成 21 年 7 月 28 日

東京大学医学部附属病院
肝・胆・膵外科、人工臓器・移植外科
国土 典宏 様

社団法人日本肝臓学会
理事長 井廻 道夫

臨床研究の日本肝臓学会認定について

申請のありました下記の臨床研究については、治験支援委員会及び理事会で審議した結果、「日本肝臓学会認定臨床研究」として承認いたします。また、本件については、日本肝臓学会 HP にニュースとして掲載するとともに、当該臨床研究を実施するにあたり「日本肝臓学会認定臨床研究」の名称使用を許可します。

なお、当該臨床研究実施に当たっては『臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全面改正)』を遵守して下さい。

記

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼法の有効性に関する多施設共同並行群間無作為化比較研究,
Surgery vs. RFA trial(SURF Trial)

以上

Figure 4 患者説明用資料 (A4 ボード)

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する 多施設共同並行群間無作為化比較試験 (SURF-RCT)

肝がんは日本人のがん死因の第4位を占める疾患であり、その95%は肝細胞癌と呼ばれる腫瘍です。

現在、肝細胞癌の治療法には様々なものが存在していますが、3 cm以下3個以下の初発肝細胞癌に対する最善の治療法は未だ確立されていません。

近年、それぞれの患者さんの条件に応じた適切な治療法を選択することを目的として、科学的根拠に基づいた「肝癌治療アルゴリズム」が提唱されました。肝癌治療アルゴリズムでは、腫瘍が小さくまた個数が少ない場合に最も有効性の高い治療法として

- ①手術による切除 (肝切除術)
- ②ラジオ波治療 (ラジオ波焼灼療法:RFA)

の2つが推奨されています。これらの治療法には以下のような長所・短所があります。

肝切除術

肝臓にできたがんを開腹手術により取り除く治療法です。

- 長所** 腫瘍を直接みながら確実な切除ができる
- 短所** 傷が大きく、回復に時間がかかる

ラジオ波焼灼療法

エコーの画像を頼りに体の外から肝臓へ針を刺し、ラジオ波の熱によってがんを破壊する治療法です。

- 長所** 傷が小さく、回復が早い
- 短所** 直接病変をみることはできずエコーの画像を頼りに治療が行われる



Efficacy of SURgery vs. Radio-Frequency ablation (RFA) on primary hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical trial

SURF-trialとは?

初発の肝細胞がんの患者さんに対する治療法として、手術とラジオ波のどちらがより有効であるのかを比較検証することを目的とする全国規模の臨床試験です。患者さんへは是非以下の点をご説明ください。

SURF-trialに参加している施設は、厳しい施設基準をクリアし、クオリティの高い医療が行われていることを認められた施設のみです(全国約80施設)。したがって、SURF-trialに参加される場合は、手術・ラジオ波いずれの治療を選択されても国内高水準の治療を受けられます。

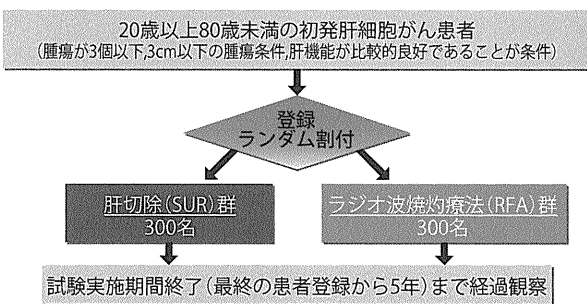
SURF-trialへの参加に対する特別な謝礼はありませんが、綿密なスケジュールに基づいた治療後のフォローアップを確実に受けることができます。万が一、腫瘍が再発した場合は、早期に適切な治療を受けられるよう体制が整っています。

SURF-trialへの参加は任意であり、いつでも脱退を申し出ることができます。辞退した場合でも通常通りの治療が行われ、診療のクオリティーが下がることはありません。

SURF-trialでは初回の治療法のみ手術とラジオ波治療のいずれかがランダムに割り当てられます。したがって自分で初回の治療法を選択することはできません。しかし、SURF-trialに参加可能な患者さんは、手術でもラジオ波でもほぼ同等の根治的な治療が可能と予測された方のみであり、受ける治療がいずれであっても高い治療効果が期待できます。また、再発時は主治医と相談の上、任意の治療法を受けることができます。

試験の流れ

- ① 外来紹介時に採血・造影CT検査を行い、適格条件に合致するかどうかを確認します。必要に応じて追加検査を行う場合があります。**治療前検査の方法は試験に参加されない場合でも同様です。**
- ② 治療前検査の結果で適格と判断された場合は、本試験の説明を行います。試験参加へのご同意を頂けた場合は以下のように**肝切除群・ラジオ波焼灼療法群にコンピューターによってランダムに振り分けられます。**
- ③ 指定された治療法の専門家による肝がんの治療が行われます。
- ④ 治療後は決められた方法で経過観察を行います。患者さんによって異なりますが、約5年～8年です。フォローアップの方法は試験に参加されない場合でも同様ですが、**試験参加の場合は決められた時期に確実なフォローアップが行われます。**



SURF-trialのプロトコールは東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・消化器内科を中心に、国内でも特に肝がん治療経験の豊富な施設の医師によって組織された委員会にて作成されています。また本試験は日本外科学会・日本肝臓学会・日本肝癌研究会の推薦を受けております。
肝がん治療の発展のため、より多くの患者さんのご理解とご協力を宜しくお願い申し上げます。

SURF-trial参加施設 (2011年1月現在 順不同)

東京大学医学部附属病院、日本赤十字社医療センター、東京女子医科大学病院、大阪赤十字病院、日本大学医学部附属板橋病院、明和病院、岩手医科大学附属病院、大分大学医学部附属病院、大阪市立大学医学部附属病院、鹿児島大学医学部附属病院、北里大学東病院、九州大学医学部附属病院、久留米大学医療センター、高知大学医学部附属病院、徳島大学医学部附属病院、兵庫医科大学病院、山口大学医学部附属病院、和歌山県立医科大学附属病院、岐阜大学医学部附属病院、近畿大学医学部附属病院、札幌医科大学附属病院、札幌厚生病院、自治医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学病院、大阪府立成人病センター、帝京大学医学部附属病院、東京医科大学病院、山梨大学医学部附属病院、国立病院機構千葉医療センター、産業医科大学病院、岐阜市民病院、名古屋大学医学部附属病院、春日市立病院、福岡市民病院、松坂市民病院、熊本大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大森病院、防衛医科大学校病院、千曲中央病院、信州大学医学部附属病院、神奈川県立がんセンター、大阪けいせつ病院、旭中央病院、広島大学病院、大阪大学医学部附属病院、茨城県立中央病院、昭和大学病院、岩崎大学医学部附属病院、聖路加国際病院、新潟県立新発田病院、関西医科大学附属福井病院、日本医科大学附属病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、筑波大学医学部附属病院、金沢大学医学部附属病院、東海大学医学部附属病院、東海大学医学部附属八王子病院、岡山大学医学部附属病院、N.T.東日本眼病病院、済生会新潟第二病院、埼玉県立がんセンター、順天堂大学医学部附属順天堂医院、北九州市立医療センター、国立病院機構大分医療センター、三重大学医学部附属病院、昭和大学藤が丘病院、京都大学医学部附属病院、横須賀共済病院、愛知医科大学、国立国際医療研究センター病院、福岡大学病院、国立大阪医療センター、武蔵野赤十字病院、富山大学附属病院、名古屋市立大学病院、大阪市立十三市民病院、久留米大学病院、長崎大学病院、東北大学病院、鹿児島県立病院、癌研究会附属有明病院、関西労災病院、姫路赤十字病院、九州がんセンター、山梨県立中央病院、香川県立中央病院、高知医療センター、関西医科大学後方病院、八尾市立病院、都立駒込病院、福山市民病院、国立病院機構福山医療センター、北海道大学病院、奈良県立医科大学、市立豊中病院

SURF-trial事務局

東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
Tel 03-3815-5411(代) Fax 03-5684-3989
e-mail: trial-t@umin.ac.jp



Figure 5 医師携帯用資料（ポケットマニュアル）

2.7 スタディカレンダー

担当医師は、以下のスケジュールに従い試験を実施します。

時期	登録時	観察期間													
		登録後1年目～3年目				登録後4年目～5年目				登録後6年目～7年目					
許容範囲	登録前30日以内	予定時期の前後2週間以内													
説明・同意取得	○														
患者背景調査	○														
試験治療の調査		○													
再治療・再発後の治療の調査															
抗がん剤投与の調査															
生存調査															
重篤な有害事象調査		○*	○*												
血算検査															
生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固系検査															
腫瘍マーカー検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肝機能検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部X線検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腹部ダイナミックCT検査	○		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
骨シンチ、胸部CT、脳CT検査		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲

○:必須、▲:適宜実施、●:施行不能の場合(ガドリニウムまたはEOB)ダイナミックMRI検査
 * :観察期間中に経口または静注抗がん剤を使用した場合は、薬剤名および開始日を調査する。
 * :試験治療開始以降～試験治療後30日以内に発現した重篤な有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないものを調査する。

研究代表者: 國土 典宏
 東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科

■有害事象の急送報告・通常報告はこちらへご連絡ください。
SURF trial事務局: 長谷川 潔
 東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科
 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
 TEL 03-3815-5411 (FAX) 03-5684-3989
 E-mail strial-t@umin.ac.jp

■患者登録・データ入力等についてはこちらへご連絡ください。
データセンター/NPO法人日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)
 〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13 5F
 TEL 03-3254-8029 FAX 03-5298-8536
 E-mail oncolodc@crsu.org

1 SURF trial概要

SURF trialは、肝切除とRFA(ラジオ波焼灼療法)の有効性を比較するランダム化比較試験である本研究(SURF-RCT)と、同じく肝切除とRFAの有効性を比較する観察研究の「初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する前向きコホート研究(SURF-cohort)」から構成されます。SURF-cohortはSURF-RCTの付随研究として行い、SURF-RCTの対象だがSURF-RCT参加への同意が得られなかった患者を対象とし、全生存、再発等について前向きに定期的に調査します。担当医師は、本試験の対象とならうる患者からSURF-RCT参加の同意を取得できない場合は、SURF-cohortへの登録の可能性を検討します。

3 SURF-cohort概要

SURF-RCTの同意が得られなかった場合、SURF-cohortの説明をお願いします。治療法は担当医と患者本人と相談の上、肝切除またはRFAを選択していただき、その後経過観察します。肝切除またはRFA後の診療方針に規定はありませんが、本研究用に予後データを取得する点につき、患者から同意を得てください。SURF-cohortの同意が得られましたら、SURF-RCT同様、登録用紙に必要事項を記載の上、データセンターまでFAXしてください。SURF-cohortの選択・除外基準はSURF-RCTとまったく同じです。

4 初発HCC患者の記録

初発HCCの全患者(SURF trialの基準外も含む)のスクリーニングをあわせてお願いします。スクリーニングツールに必要な事項(最小限に抑えてあります)を入力の上、他のCRFとともに、定期的にデータセンターにお送りください。

SURF trial 全体像

2 SURF-RCT概要

2.1 試験計画

初発典型的肝細胞癌を対象とした肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同ランダム化並行群間比較試験

20歳以上80歳未満の初発典型的肝細胞癌患者
 (3cm以下, 3cm以下の腫瘍条件, およびChild-Pugh score 7点以下の肝機能条件)

登録
ランダム割付

割付調整因子
施設, 年齢, HCV感染の有無, 腫瘍数, 腫瘍径

肝切除(SUR)群
300名

ラジオ波焼灼療法(RFA)群
300名

試験実施期間終了(最終の患者登録から5年)まで経過観察

2.2 評価項目

(1) Primary Endpoints: 全生存, 無再発生存
 (2) Secondary Endpoints: 治療1年, 3年, 5年後肝機能, 初回再発形式, 初回再発時の肝機能, 初回再発に対する治療法, 重篤な有害事象

2.3 対象

(1) 選択基準
 指定がない限り, 検査および所見は登録前30日以内の結果を用います。
 1) 肝細胞癌に対して局所的または全身的化学療法, 放射線治療などの前治療を受けていない患者
 ただし, 当該病変に対する登録前3ヶ月以内の肝動脈塞栓療法(抗血栓剤投与の有無を問わない)の施行は前治療とみなしません。また, 肝炎ウイルスの種類, ウイルス量や罹患者の有無は問いません。
 2) 腹部ダイナミックCTにて, 早期相で高吸収域, 後期相で低吸収域に描出される典型的な肝細胞癌の造影所見を示し, かつ最大径3cm以内, 3個以内と診断された患者
 3) 画像上明らかな肝外病変や脈管侵襲(門脈・胆管・肝静脈内の腫瘍栓)を伴わない患者
 4) 肝機能がChild-Pugh score 7点以下に分類される患者
 5) 当該施設(またはベアリングされた診療科グループ内)で肝切除とRFAがともに治療的に施行可能と判断した患者
 6) 全身状態(ECOG performance status)が0~2である患者
 7) 以下に示す主要臓器(骨髄, 肝, 腎)機能が十分保持されている患者
 ①白血球数 : 2,000/mm³以上, かつ10,000/mm³以下
 ②血小板数 : 50,000/mm³以上
 ③ヘモグロビン : 8.0g/dL以上
 ④血清総ビリルビン値 : 2.0mg/dL以下
 ⑤プロトロンビン時間(活性値) : 50%以上
 ⑥血清クレアチニン値 : 1.5mg/dL以下
 ⑦BUN : 35mg/dL以下
 8) 登録日の年齢が20歳以上, 80歳未満の患者
 9) 本試験参加について患者本人から同意書による同意が得られている患者

(2) 除外基準

- 活動性の重複癌(同時性重複癌)または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する患者
 ただし, 局所治療により治療と判断されるcarcinoma in situ(上皮内)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含まれません。
- 登録前6ヶ月以内に, 心筋梗塞または不安定狭心症と診断された患者
- 間質性肺炎, 肺線維症, 試験治療の実施が困難と判断される肺気腫のいずれかを合併する患者
- ヨードアレルギーまたは腎機能低下(血清クレアチニン1.5mg/dL以上), 他の何らかの理由のため, 造影CTを施行できない患者
- 精神病または精神症状を合併しており, 本臨床試験の実施が困難と判断される患者
- 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- その他, 担当医師が登録には不適当と判断した患者

2.4 併用療法

(1) 併用可能療法
 初回治療後2週間を経た後に手術・RFA・TACEを行った場合は再発とみなします。肝炎ウイルスのコントロールを目的としたインターフェロン療法や抗ウイルス薬の投与は許容されます。肝逸脱酵素の上昇(ALT 100 IU/L以上)時には, ウルソや強力ミノファージンによる肝保護療法を行います。

(2) 併用禁止療法
 有効性評価の影響を除外するため, 肝細胞癌の治療, 再発抑制を目的とした抗腫瘍剤投与は原則として行わないものとしますが, 禁止とはしません。ただし, 担当医師は観察期間中にソラフィニブを含む経口抗がん剤, または静注抗がん剤を使用した場合は, 薬剤名および開始日を症例報告書に報告します。

2.5 個々の患者に対する試験のアウトライン

2.6 血液検査項目

血算検査: 白血球数, ヘモグロビン, 血小板数
 血液生化学検査: アルブミン, AST, ALT, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, アルカリホスファターゼ, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT), 尿素窒素(BUN), クレアチニン
 凝固系検査: プロトロンビン時間
 腫瘍マーカー: AFP, PIVKA-II, AFP-L3法