


Figure 6 SURF trial ホームページ



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)

SURF-trial

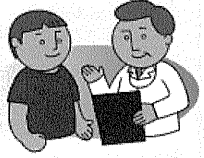
This is a Japanese nationwide randomized controlled trial to evaluate the efficacy between surgery and radiofrequency ablation (RFA) as treatment for primary hepatocellular carcinoma. The official title of the trial is "Efficacy of SURgery vs. RFA on primary hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial," and it has been approved by the Japan Society of Hepatology (JSH) as "JSH-certified clinical research." The English summary of the study protocol is shown in the [UMIN-CTR](#).

SURF-trialとは？

正式名称を「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)」といい、日本肝臓学会より、「日本肝臓学会認定臨床研究」として承認されています。

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、3cm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。



(1) 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

(2) 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

! SURF trialの詳細内容は、こちらより次のページへお進み下さい。

▶ 医師の方用 ◀

▶ 一般の方用 ◀

Figure 7 紹介医用概要パンフレット

SURF-RCTの概要

1. 目的

肝細胞癌の治療法選択についての確固としたエビデンスは皆無であり、各施設・各診療科により様々な選択がなされているのが現状である。

初発肝細胞癌に対する初回治療の選択の根拠となるエビデンスを確立することを目的とし、現在最も有力な治療法である肝切除とラジオ波焼灼療法(RFA)の有効性を、肝機能良好(Child-Pugh score 7点以下)かつ3cm以下、3個以下の腫瘍条件を満たす初発症例を対象とし、無作為化比較試験にて比較検討する。

2. 対象

選択基準

- 登録日の年齢が20歳以上、80歳未満の患者
- 肝機能がChild-Pugh score 7点以下に分類される患者
- 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
- 画像上明らかな肝外病変や胆管侵襲(門脈・胆管・静脈の腫瘍性)を伴わない患者
- 当該施設の内科および外科の担当医師が、肝切除およびRFAによって治療的に治療が可能と判断した患者
- 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
- 全身状態(ECOG performance status)が0~2である患者
- 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

白血球数 : 2,000/mm³以上、かつ10,000/mm³以下
 血小板数 : 50,000/mm³以上
 ヘモグロビン : 8.0 g/dL以上
 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/dL以下
 プロトロンビン時間(活性値) : 50%以上
 血清クレアチニン値 : 1.5 mg/dL以下
 BUN : 35 mg/dL以下

除外基準

- 活動性の重積癌(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、局所治療により治癒と判断される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めない)
- 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
- コ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)のため、造影CTを施行できない患者
- 精神前または精神症状を合併し、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


3. 方法

参加施設の外來に紹介された患者は血液検査・造影CTを受け、適格条件に合致すると判断された症例に対し試験の説明が行なわれる。このうち文書による同意を得られた症例を対象に無作為に2群(手術群、RFA群)に割付は、割付に従った初回治療を同施設(または診療グループ)でそれぞれ施行する。

治療後は同一の方法(採血、造影CT)にて最低5年間経過観察を行う。自発症例数は片群300例、計600例とし、試験開始より3年間を登録期間とする。

初発日 → 登録日(登録日から60日以内) → 試験開始日(各被験者の登録日~試験実施期間終了まで) → 観察期間終了

経過観察(再発・生存調査)



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

ご紹介くださる先生方へ

SURF trial コーレセンター

NPO法人日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)内
 Tel 0120-717-411/0120-711-595
 受付時間: 平日 10時~17時(祝祭日、年末年始を除く)

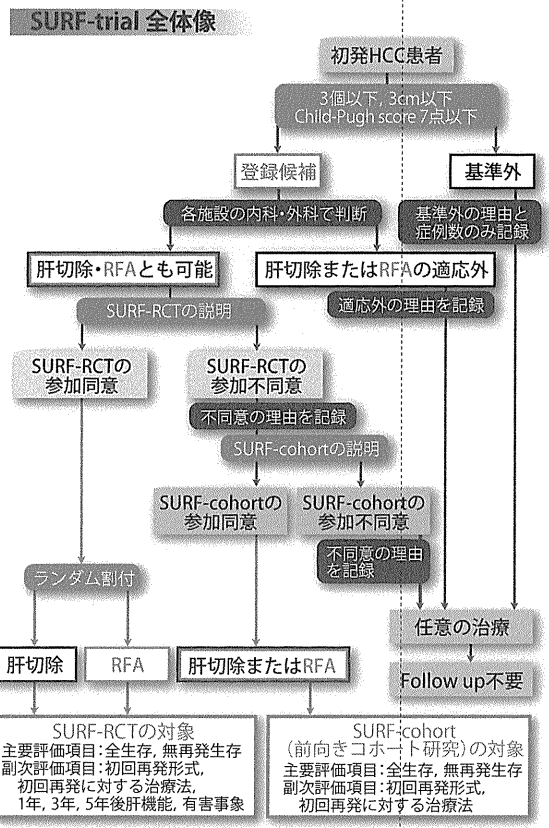
SURF-trial事務局

東京大学大学院医学系研究科肝胆腸外科
 〒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

患者さん、ご家族にご利用いただけるよう、一般の方向けにコールセンターを設置しました。SURF Trial試験の内容や参加について、無料でお答えいたします。ただし、ご質問の内容によってはお答えにお時間をいただく場合がございます。何卒ご了承ください。

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)

SURF-trial全体像



初発HCC患者
 ↓
 3個以下, 3cm以下
 Child-Pugh score 7点以下
 ↓
 登録候補 / 基準外
 ↓
 各施設の内科・外科で判断 / 基準外の理由と症例数のみ記録
 ↓
 肝切除・RFAとも可能 / 肝切除またはRFAの適応外
 ↓
 SURF-RCTの説明 / 適応外の理由を記録
 ↓
 SURF-RCTの参加同意 / SURF-RCTの参加不同意
 ↓
 SURF-cohortの説明 / SURF-cohortの参加同意 / SURF-cohortの参加不同意
 ↓
 ランダム割付 / 任意の治療
 ↓
 肝切除 / RFA / 肝切除またはRFA / Follow up不要

SURF-RCTの対象
 主要評価項目: 全生存, 無再発生存
 副次評価項目: 初回再発形式, 初回再発に対する治療法, 1年, 3年, 5年後肝機能, 有害事象

SURF-cohortの対象
 主要評価項目: 全生存, 無再発生存
 副次評価項目: 初回再発形式, 初回再発に対する治療法

SURF-RCTへの参加の同意が得られなかった場合は、それぞれ選択した治療の後に経過観察を行う前向きコホート研究(SURF-cohort)の対象となり、その旨の説明を受ける。この同意を得られた場合はSURF-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來フォローを受ける。

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、ICH-GCPに準拠して本試験を実施する。

ご紹介くださる先生方へ

初発肝細胞癌に対する肝切除とRFAの有効性については現時点で明確な優劣がございません。Child-Pugh score 7点以下の肝機能条件、3cm以下3個以下の腫瘍基準を満たし、SURF-trialへの参加の可能性があると思われる場合は是非以下の施設へご紹介ください。当該施設にて再度血液検査・プロトコール造影CTを評価の後、適格条件の判断を行わせて頂きます。尚、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得ています。

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	聖路加国際病院
日本赤十字社医療センター	新潟県立新潟市立病院
東京女子医科大学病院	関西医科大学附属病院
大阪赤十字病院	日本医科大学附属病院
日本大学医学部附属板橋病院	東京医科歯科大学医学部附属病院
明和病院	愛媛大学医学部附属病院
岩手医科大学附属病院	筑波大学医学部附属病院
大分大学医学部附属病院	金沢大学医学部附属病院
大崎市立大学医学部附属病院	東海大学医学部附属病院
鹿児島大学医学部附属病院	東海大学医学部附属八王子病院
北里大学東病院	岡山大学医学部附属病院
九州大学医学部附属病院	N T T 東日本関東病院
久留米大学医学センター	済生会新潟第二病院
高知大学医学部附属病院	埼玉医科大学センター
徳島大学医学部附属病院	順天堂大学医学部附属天宮医院
兵庫医科大学病院	北九州市立医療センター
山口大学医学部附属病院	国立病院機構大分医療センター
和歌山県立医科大学附属病院	三好大学医学部附属病院
岐阜大学医学部附属病院	昭信大学医学部附属病院
近畿大学医学部附属病院	京都大学医学部附属病院
札幌医科大学附属病院	横浜国立大学
札幌医科大学	愛知医科大学
国立国際医療研究センター病院	
聖マリアンナ医科大学病院	福岡大学
大阪府立成人病センター	国立国際医療センター
帝京大学医学部附属病院	武蔵野赤十字病院
東京医科大学病院	富山大学附属病院
山梨大学医学部附属病院	名古屋市立大学病院
国立病院機構千葉医療センター	大阪市立十三市民病院
産業医科大学病院	久留米大学
岐阜市立病院	長崎大学病院
名古屋大学医学部附属病院	東北大学病院
春日市立病院	慶徳義塾大学病院
福岡市立病院	福岡県立病院
熊本県立病院	関西学院大学
熊本大学医学部附属病院	姫路赤十字病院
東邦大学医療センター大森病院	九州がんセンター
防衛医科大学校病院	山梨県立中央病院
千曲中央病院	香川県立中央病院
信州大学医学部附属病院	高松医療センター
神奈川県立がんセンター	関西医科大学
大阪いぎ病院	八尾市立病院
旭中央病院	徳島大学
広島市立病院	福山大学
大阪大学医学部附属病院	国立病院機構福山医療センター
茨城県立中央病院	茨城県立中央病院
昭信大学病院	奈良県立医科大学
宮崎大学医学部附属病院	市立豊中病院

21

Figure 8 コールセンター連絡先

The image shows a screenshot of the SURF trial website. At the top left is the SURF logo with the text "Efficacy of Surgery vs. Radio-Frequency Ablation (RFA) in Primary Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Center Clinical Trial". To the right of the logo is the title "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)".

On the left side, there is a vertical navigation menu with the following items: "一般の方用", "HOME", "ムービーダウンロード", "試験の流れ", "参加施設", and "お問い合わせ".

On the right side, under the "お問い合わせ" header, there is a section titled "■ SURF trial コールセンター". Below this title, the text reads: "試験の内容や参加について、無料でお答えします。お気軽にお電話ください。ただし、ご質問の内容によってはお答えにお時間をいただく場合がございます。何卒ご了承ください。"

Below this text, there is a box containing the following contact information:

- コールセンター (SURF trial 担当)
- NPO法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) 内
- 電話：0120-717-411, 0120-711-595
- 受付時間：月曜日～金曜日 10時～17時 (祝祭日、年末年始を除く)

Copyright(C)2009 The University of Tokyo All Right Reserved.

SURF-cohort:

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

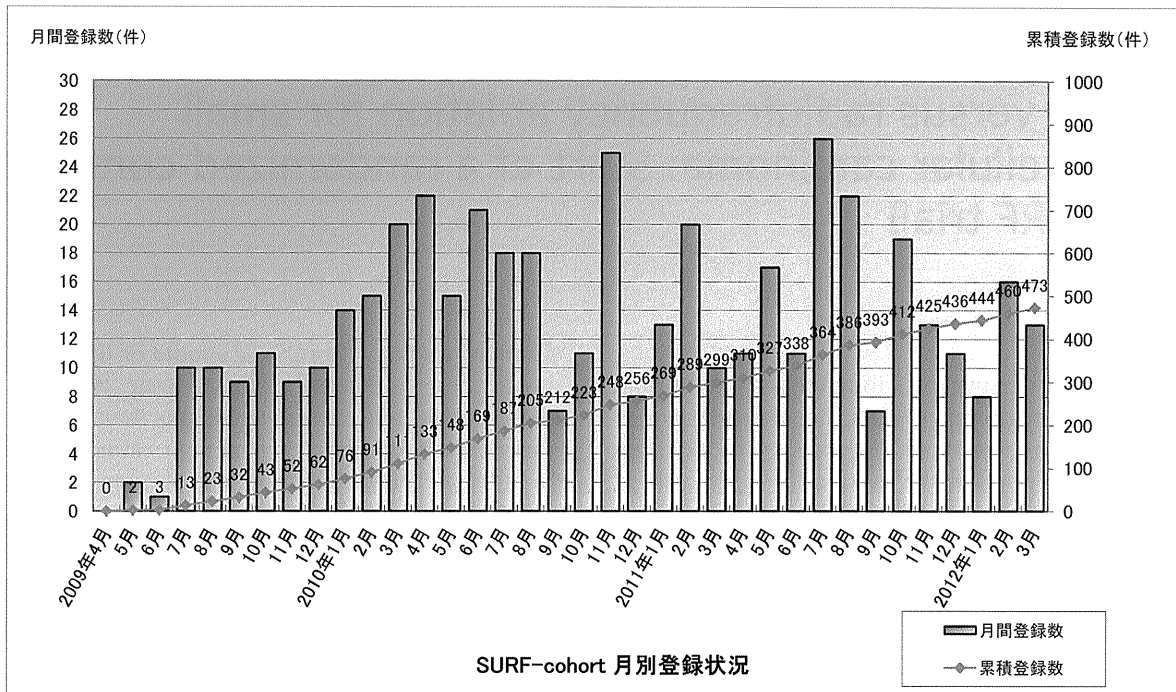
SURF-Cohort 施設・月別登録数

cut off date : 2012-03-30

	2009												2010												2011												2012			合計
	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3					
東京大学医学部附属病院	1	1	5	3	2	1	1	1	3	1	2	3	1	2	1	2	1	2	1	1	1	1	3	4	2	4		4	2	1	2	1	2	55						
大阪赤十字病院				1			2		2	1	3	4	4	2	2			3	1	1							1			1		2	3	33						
金沢大学附属病院				1			2	1				1		3		2	1	2	1	1				1	1	1	3				1	1	24							
大分大学医学部附属病院				1		2			1			1	1		2	1	1	1		1	1	1			2	1	1		1	2	2	23								
日本大学医学部附属板橋病院																								2		1		4	2	1	2	4	23							
熊本大学医学部附属病院				1	1	2		1	1	1			2	1	1			2		1	1				1	1		1	2			1	19							
関西医科大学附属滝井病院												1	1	1	1			2	1	1	1					1	2		1	1	1	3	19							
東京女子医科大学病院								1	1	2	4	1	1		2						3	1				1					1		18							
医療法人明和病院				1			1			1					4				4		2				4								17							
近畿大学医学部附属病院									1	1	1	1	2												1	2	2	1				2	13							
長崎大学病院				1		1											2		2						2	2				1		1	12							
九州大学病院						1					1			5	1	1												1					11							
大阪市立大学医学部附属病院					1					2	1		1								1					1				1	1	1	9							
産業医科大学病院											1	1	1	1										1	1					1		1	9							
がん研究会有明病院								1	2			1	1										2	1									8							
東邦大学医療センター大森病院											1		1	1	1								2						2				8							
北九州市立医療センター												2	1		1		2		1							1							8							
JA北海道厚生連札幌厚生病院				1		1				1				1			1	1									1						7							
順天堂大学医学部附属順天堂医院					1												2		2							1				1			7							
三重大学医学部附属病院											1	2	1						1	1													6							
聖マリアンナ医科大学病院											2								1					1						1			6							
大阪府立成人病センター												1		1	1								2							1			6							
がん・感染症センター都立駒込病院																								1		1	1	1	2				6							
久留米大学病院																									1	1		1				2	6							
兵庫医科大学病院																								2	1	2	1						6							
関西医科大学附属枚方病院																									1		1	2	1			1	6							
聖路加国際病院				1		1																	2			1							5							
神奈川県立がんセンター				2			1	1																									5							
徳島大学病院				1		2							1	1																			5							
山口大学医学部附属病院								1																								1	5							
帝京大学医学部附属病院									1	1	2																						5							
宮崎大学医学部附属病院										1														2		1					1		5							
久留米大学医学部附属医療センター												2	1											1							1		5							
国立病院機構 福山医療センター																											1	1		2	1		5							
八尾市立病院																												1	2	1	1		5							
福岡大学病院								1	1			1													1								4							
大阪大学医学部附属病院									1																								4							
和歌山県立医科大学附属病院											2	1																					4							
済生会新潟第二病院																											1						4							
札幌医科大学附属病院							1		1																								3							
岐阜市民病院						1							1																				3							
鹿児島大学病院									1	1		1																1					3							
京都大学医学部附属病院											1																1						3							
山梨県立中央病院																										2							3							
武蔵野赤十字病院																													1				3							
高知医療センター																										1	1					1	3							
大阪警察病院					1																												2							
総合病院国保旭中央病院						1																					1						2							
埼玉県立がんセンター												1																			1		2							
福岡市民病院											2																						2							
香川県立中央病院																																	2							
北里大学東病院																																	2							
松阪市民病院																																	2							
東京医科歯科大学医学部附属病院	1																																1							
岩手医科大学附属病院																																	1							
大分医療センター												1																					1							
名古屋市立大学病院																																	1							
茨城県立中央病院																																	1							
姫路赤十字病院																																	1							
愛知医科大学病院																																	1							
国立病院機構千葉医療センター																																	1							
大阪医療センター																																	1							
広島大学病院																																	1							
横須賀共済病院																																	1							
山梨大学医学部附属病院																																	1							
合計	2	1	10	10	9	11	9	10	14	15	20	22	15	21	18	18	7	11	25	8	13	20	10	11	17	11	26	22	7	19	13	11	8	16	13	473				

SURF-cohort:

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



Letter to the Editor**Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial)**

Dear Editor,

“Which is more effective as an initial treatment for small hepatocellular carcinoma (HCC), hepatectomy or percutaneous ablation therapy?” This has been one of the most significant questions in the domain of hepatology. In spite of the recent results of two randomized controlled trials (RCT)^{1,2} and a prospective nationwide cohort study conducted by the Liver Cancer Study Group of Japan,^{3,4} their implications cannot be accepted as conclusive, because each of them had some severe problems.

Meanwhile, a multicenter joint study (abbreviated to SURF trial after surgery vs radiofrequency ablation) is being done in Japan to reach a strong conclusion to the question cited above. The major qualifications for the subjects of this study are: (i) tumor conditions (initial HCC exhibiting typical findings on diagnostic images, tumor foci numbering three or fewer, and each measuring 3 cm or less); (ii) conditions for hepatic functions (Child–Pugh score of 7 or less); (iii) aged between 20 and 79 years; and (iv) indications for either hepatectomy or radiofrequency ablation (RFA) for the treatment which are decided at each hospital. In Japan, there were a few studies of a similar nature planned in the past but none were completed. In reflection on the earlier failures, innovations are made for the following in the current study.

1 We adopted two co-primary end-points: overall survival and recurrence-free survival. When deciding on the primary end-point in this trial, an opinion was expressed that, “Since more than one effective method of treatment is available for a recurrence, the efficacy of the initial treatment for HCC tends to diminish. Moreover, recurrences are better for directly evaluating therapeutic efficacy itself”, but there was also an opinion that “even if there are many recurrences in the early stage, because RFA is less invasive than liver resection, there is less of an impact on liver function, and treatment after recurrence can also be performed easily, the survival rate may be better. After all, if overall survival is not examined, there is no point”, as well as an opinion that,

“Both recurrence and survival should be looked at”, and it was the most heatedly debated issue. While it is true that, theoretically, overall survival is the true end-point from the standpoint of evaluating treatment methods,⁵ in order to reduce the sample size, shorten the follow-up period and increase the possibility of completion, we decided to also use recurrence-free survival as a primary end-point. In the present study, a total of 600 cases are needed to find a 10% difference, assuming 3-year recurrence-free survival rates following hepatectomy and RFA of 45% and 35%, respectively (University of Tokyo Hospital, 2008). According to the same database, the 5-year overall survival rates of the two therapeutic modalities are approximately 70%. If the results of either therapeutic method are to fall around this figure, it is also statistically confirmed that 600 cases would be sufficient to detect a difference of 10% in overall survival. The current study is designed so that a 10% difference can be detected between surgery and RFA both in the overall and recurrence-free survival rates, thus it is appropriate to use these two as the primary end-points.

2 The primary purpose of this study is to compare and evaluate the two therapeutic methods by employing an RCT format; but considering that there may be a number of patients who do not wish to participate in the RCT, a parallel prospective cohort study is planned. Those patients who meet the requirements of RCT but decline to participate in the RCT will be registered upon their consent and they will be followed up after either surgery or RFA selected by themselves. It is anticipated that through this cohort study, valuable data would be obtained in interpreting and extrapolating the results of RCT. We have to emphasize that the subjects of this cohort study are unique in that they are true double candidates for surgery and RFA confirmed by both surgeons and gastroenterologists at each institute before registration.

3 In January 2007, the Departments of Hepato–Biliary–Pancreatic Surgery, Gastroenterology and Radiology of University of Tokyo Hospital jointly prepared a

draft for a protocol with the biological statistician, after which the representatives of 13 facilities with ample experience in the related treatment joined to evaluate the plan. Thorough discussions took place during three study meetings, while a survey by using questionnaires was conducted to find the status of RFA and surgery concerning HCC. It required approximately 22 months before a skeleton of the protocol was completed; but by exposing the plan to specialists in various disciplines, we believe that it became a protocol that even other facilities can readily accept. An outline of the final version of the protocol has been registered at UMIN-CTR (www.umin.ac.jp/ctr/index.htm) for public examination (Registration ID: UMIN000001795 and 1796).

4 In order to ensure the quality of treatment performed at individual institutions, we made at least 20 cases a year the number of times of liver resection and RFA had to be performed in the conditions for participation. Although there is no strong basis for setting the number at 20, we thought that some sort of hurdle should be established so that patients would not be disadvantaged depending on whether they were assigned to one group or the other.

The SURF trial has been already started from 1 April 2009 with participation of more than 80 institutions throughout the country. The Japan Surgical Society, the Japan Society of Hepatology, and the Liver Cancer Study Group of Japan have officially approved the protocol of this trial. Thus, the SURF trial is now a Japanese national study. We are anxious for the day when the target number of patients are registered as planned and sound evidence is presented from Japan to the world.

ACKNOWLEDGMENTS

THE PROTOCOL COMMITTEE of the SURF trial Group consists of the following 43 experts: M. Makuuchi, M. Omata, S. Shiina, F. Kanai, R. Tateishi, N. Kokudo, K. Hasegawa, T. Ishizawa, J. Shindo, M. Akahane, Y. Ohashi, Y. Matsuyama, M. Kudo, S. Haji, Y. Ohsaki, N. Yamanaka, H. Okushin, A. Saito, I. Ikai, T.

Ohmura, A. Arimoto, H. Tamai, K. Uchiyama, T. Yamada, T. Tamai, K. Imanaka, T. Kosuge, N. Kawada, H. Sakaguchi, S. Kubo, S. Takemura, S. Arii, Y. Maehara, Y. Taketomi, T. Takayama, M. Tanaka, H. Nagano, T. Nonami, S. Kaneko, N. Isoda, A. Nakao, M. Suyama and F. Moriyasu. This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Kiyoshi Hasegawa,¹ Norihiro Kokudo,¹
Shuichiro Shiina,² Ryosuke Tateishi² and
Masatoshi Makuuchi³

¹Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, ²Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, and ³Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

REFERENCES

- 1 Huang GT, Lee PH, Tsang YM *et al.* Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242: 36–42.
- 2 Chen MS, Li JQ, Zheng Y *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321–8.
- 3 Arii S, Yamaoka Y, Futagawa 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* 2000; 32: 1224–9.
- 4 Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T *et al.* for the Liver Cancer Study Group of Japan. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2008; 49: 589–94.
- 5 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J *et al.* Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698–711.

Special Articles

肝癌の局所治療 —手術とRFAは本当に同等か？—

②優劣の実証 —SURF trialの構想—

東京大学大学院
医学系研究科
肝胆膵外科准教授
長谷川 潔

同 教授
國土 典宏

東京大学大学院
医学系研究科
消化器内科助教
建石 良介

同 講師
椎名 秀一朗

日本赤十字社医療センター
肝胆膵外科/院長
幕内 雅敏

SURF trialプロトコル作成委員会

Summary

SURF trialは、Child-Pugh scoreで7点以下の肝機能、かつ3個以下3cm以下の腫瘍条件を満たす初発典型的肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法(RFA)の有効性をランダム化比較試験(SURF-RCT)にて検証することを主たる目的としている。目標症例数は片群300例、総数600例で、生存と無再発生存を主評価項目とし、それぞれで10%の差を検出するデザインである。また、前向きコホート研究(SURF-cohort)を併施し、どのような症例がSURF-RCTに登録されたかわかるようになっている。2006年11月より研究プロトコルを作成し始め、2009年4月より症例登録が開始された。本研究により、長年の懸案である「肝細胞癌に対して、手術とRFAは本当に同等か？」という問いへの客観的な回答が得られると期待される。

はじめに

原発性肝癌の死亡数は年々増加し、2007年には年間約3万3千人が死亡しており¹⁾、部位別悪性新生物の死亡率では男性で第4位、女性で第6位、全体で第4位に相当する。その原発性肝癌の94%を占める肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC)に対してはさまざまな有効性の確立された治療法が存在するが、その選択についてはいまだに統一した見解がない。肝切除とラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation; RFA)や経皮的エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection; PEI)などの経皮的局所療法は、いずれも短期的には良好な成績を示すものの長期的な優劣については不明のままで、治療

Key words ▶▶▶

- 肝切除
- ランダム化比較試験
- 肝癌診療ガイドライン
- 肝細胞癌
- ラジオ波焼灼療法
- 前向きコホート研究
- エビデンス

の選択は患者・主治医の好みや各施設の得意不得意に依拠しているのが現状である。そこで、この命題に対する確固たる結論を得るべく、われわれは全国規模の多施設共同研究(SURF vs. Radio-Frequency ablation; SURF trial)を開始した。

本稿では、SURF trial開始に至る経緯やその内容について、概略を述べる。

Ⅰ 肝切除と局所療法の比較 — 先行研究について —

「HCCに対する初回治療法として、肝切除と経皮的局所療法のどちらが有効か？」という命題は肝臓学領域の最大の懸案の1つで、以前から研究が積み重ねられているにもかかわらずいまだ明確な解答が得られていない。

日本肝癌研究会では1965年以来原発性肝癌に対する全国追跡調査を行い膨大なデータを蓄積しているが、1988～1996年における30,000例を超える登録症例をもとにHCCに対する肝切除とPEIの長期成績を比較した研究の結果が、2000年に報告された²⁾。これによると、臨床病期Ⅰ(現在の肝障害度Aに該当)かつ単発5 cm以下の条件、臨床病期Ⅱかつ単発2 cm超5 cm以下の条件、臨床病期Ⅱかつ腫瘍2個2 cm超5 cm以下の条件において、肝切除後の生存はPEI後のそれを有意に上回った。この研究はランダム化されていない前向きコホート研究に分類され、その結果はエビデンスレベルⅡaに該当するが、他にランダム

化比較試験(randomized controlled trial; RCT)の結果がなかったこと、ある程度肝機能と腫瘍の条件が揃えられたうえでの解析だったこと、症例数が膨大なこと、評価項目が再発などに比べより「頑健=robust」な生存だったことなどより、この時点では最も信頼に足る結論として捉えられた。

2005年に上梓された『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版』³⁾では、この結果をもとに肝障害度AまたはB、単発あるいは3 cm以下3個以下のHCCに対しては肝切除が第一選択とされ、ついで経皮的局所療法が推奨されるようになった。しかし、1990年代初めに開発されたRFAはわが国でも1990年代末より普及し、2000年代前半に報告された複数のRCTの結果PEIに対するRFAの優位性が証明された⁴⁾⁵⁾。2004～2005年の局所療法施行例の72%はRFAが占めるようになり⁶⁾、現在ではさらにその割合は増加していると思われる。よって、今後の肝切除と経皮的局所療法の比較は、肝切除とRFAについて検討されるべきである。

最近、肝切除と経皮的局所療法を比較した2つのRCTの結果が報告され⁷⁾⁸⁾、ともに肝切除と経皮的局所療法の成績は同等とされた。研究デザイン形式上はそれらの結論はエビデンスレベルⅠbに位置づけられるはずだが、ともに重大な欠陥を抱えていた。Huangらの報告⁷⁾には仮説が明確に設定されていないうえ、症例数が1群わ

ずか38例と不十分であり、結果にKaplan-Meier曲線が示されないなど、奇異な点が散見された。Chenらの報告⁸⁾では仮説が設定され、症例数は1群90例とHuangらの研究よりも優れた面もあったが、計画された1群90例の例数設計では無再発生存率で20%以下の差は検出不能であり、そもそも無理のある仮説設定であった。また、RCTであるにもかかわらずいくつかの背景因子に差があったうえ、RFA群から肝切除群への変更が21%にも達し、逆の変更は皆無というこれも奇異な結果であった。よって、ともにRCTの結果とはいえ確固たるエビデンスとは捉えがたい⁹⁾。2009年の『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版』¹⁰⁾でも上記のような評価のうえで2つのRCTの結論は推奨に取り入れられず、解説で触られたのみである。

また、日本肝癌研究会による全国追跡調査の新しいデータに基づき、Child-Pugh分類AまたはB、かつ3個以下で最大径3 cm以下の条件において肝切除、RFA、PEIの成績を比較した前向きコホート研究が行われ、2年無再発生存率は肝切除で57.6%、RFAで46.5%であったが、2年生存率は肝切除(n=3,447)89.6%、RFA(n=2,689)89.2%とほぼ同率であった。しかし、観察期間の中央値が約10ヵ月と短く、各治療群の背景因子の有意な差がみられるため、これを確定的な結論とはすべきではない¹¹⁾。したがって、現時点で肝切除と

肝癌の局所治療 —手術とRFAは本当に同等か?—
 ②優劣の実証 —SURF trialの構想—

RFAの長期的優劣を結論づける信頼性の高いデータは存在しないといえる。この命題に結論を出すことは、今後の肝癌診療における最重要事項である。

II SURF trialの立案・計画

そこで、われわれはこの命題に対する確固たる結論を得るべく、本研究を計画した。2006年11月より東京大学医学部消化器内科、肝胆膵外科、放射線科、生物統計家の会議でRCTの骨格について検討し、プロトコル原案を作成した。これをたたき台とし、肝切除、RFAの両者に対する診療経験が豊富な全国のHCC専門施設の協力を得て、試験デザインについて検討を重ねた(SURF trialプロトコル作成委員会：表1)。協力施設による検討会を計3回開催し、議論を積み重ね、その間HCCに対する内科・外科の診療の実態に関するアンケート調査を行い、メールのやり取りでさらに詳しく検討した。試験の立案から約2年を経て、2008年11月にグループ案がまとまった。これを肝臓内科医、肝臓外科医、放射線科医(肝癌専門)、生物統計家、医療倫理専門家、臨床試験の造詣深い医師(肝癌は専門外)の6名からなる独立データモニタリング委員会(表2)に諮り、勧告に従い修正を加えたうえで、2008年12月に現プロトコルが確定した。確定した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

表1. SURF trialプロトコル作成委員会

幕内雅敏(日本赤十字社医療センター)
小俣政男、椎名秀一郎、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(同 肝胆膵外科)、
赤羽正章(同 放射線科)、大橋靖雄、松山 裕(同 生物統計学)
工藤正俊(近畿大学消化器内科)、土師誠二(同 消化器外科)
大崎往夫(大阪赤十字病院消化器科)、有本 明(同 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科)、石津寛之(同 外科)
玉井英幸(和歌山医科大学消化器内科)、内山和久(同 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(同 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、武雷紹信(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(久留米大学医療センター消化器内科)
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)

所属は作成当時のもの、順不同、敬称略

表2. SURF trial独立データモニタリング委員会

委員長
沖田 極(社会保険下関厚生病院院長、元 山口大学医学部消化器内科教授)
委員(50音順)
岡崎正敏(福岡大学医学部放射線科教授)
堂園俊彦(静岡大学人文学部准教授)
中山健夫(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野教授)
門田守人(大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学講座前教授)
山口拓洋(東京大学医学部附属病院臨床試験データ管理学講座特任准教授)

いる(登録ID:UMIN000001795およびUMIN000001796)。

III SURF trialの進捗状況

確定プロトコルを提示し、日本肝癌研究会の会員施設を中心に広く試験への参加を募ったところ、これまでに全国85施設が参加の意思を表明した(表3)。2009年1月26日に東京大学倫理委員会の承認を得て、3月に厚生労働科学研究費に採択された。4月1日、全国に先駆けて東京大学で試験登録が開始された。6月5日、神戸にて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。また、SURF trialの啓発活動として6月9日に東京大学医学部附属病院にて記者会見を行い、新聞その他メディアを通じた広報活動を行うとともに(図1)、試験ホームページを立ち上げた(<http://www.surftrial.jp>; 図2)。さらに、一般医家(肝癌の非専門医)、また一般市民を対象とした講演会(図3)を日本対がん協会の支援を受けて、それぞれ2009年10月24日、11月14日に開催した。後者は100名を超える一般市民の参加を得て、講演内容に対する活発な質疑応答もみられた。10月16日には参加施設とともに症例検討会を行い、どのような症例が本研究の対象となり、対象外とするべきかを具体

的な症例をもとに検討した。この症例検討会には60名超の参加を得ており、本研究では全85施設にのぼる大きな研究グループにもかかわらず密な連携がとれている。現在、症例集積中である。なお、本研究は日本外科学会、日本肝臓学会、日本肝癌研究会より臨床研究として正式に承認を得ており、日本肝臓学会からは「日本肝臓学会認定臨床研究」の名称を付された。

IV 研究のデザイン

SURF-RCTの主な適格条件は、画像上典型的所見を示す初発HCC、3個以下3cm以下、肉眼的脈管侵襲・肝外転移なし、Child-Pugh scoreで7点以下(Child-Pugh分類

表3. SURF trial参加施設一覧

東京大学医学部附属病院	産業医科大学病院	岡山大学病院
日本赤十字社医療センター	岐阜市民病院	NTT東日本関東病院
東京女子医科大学病院	名古屋大学医学部附属病院	済生会新潟第二病院
大阪赤十字病院	春日市立病院	埼玉県立がんセンター
日本大学医学部附属板橋病院	福岡市民病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院
明和病院	松阪市民病院	北九州市立医療センター
岩手医科大学附属病院	熊本大学医学部附属病院	国立病院機構大分医療センター
大分大学医学部附属病院	東邦大学医療センター大森病院	三重大学医学部附属病院
大阪市立大学医学部附属病院	防衛医科大学校病院	昭和大学藤が丘病院
鹿児島大学病院	大西会千曲中央病院	京都大学医学部附属病院
北里大学病院	信州大学医学部附属病院	横須賀共済病院
九州大学病院	神奈川県立がんセンター	愛知医科大学病院
久留米大学医療センター	大阪警察病院	国立国際医療センター戸山病院
高知大学医学部附属病院	国保旭中央病院	福岡大学病院
徳島大学病院	広島大学病院	国立病院機構大阪医療センター
兵庫医科大学病院	大阪大学医学部附属病院	武蔵野赤十字病院
山口大学医学部附属病院	茨城県立中央病院	雷山大学附属病院
和歌山県立医科大学附属病院	昭和大学病院	名古屋市立大学病院
岐阜大学医学部附属病院	宮崎大学医学部附属病院	大阪市立十三市民病院
近畿大学医学部附属病院	聖路加国際病院	久留米大学病院
札幌医科大学附属病院	新潟県立新発田病院	長崎大学病院
札幌厚生病院	関西医科大学附属滝井病院	東北大学病院
自治医科大学附属病院	日本医科大学付属病院	慶應義塾大学病院
聖マリアンナ医科大学病院	東京医科歯科大学医学部附属病院	癌研究会有明病院
大阪府立成人病センター	愛媛大学医学部附属病院	関西労災病院
帝京大学医学部附属病院	筑波大学附属病院	姫路赤十字病院
東京医科大学病院	金沢大学附属病院	国立病院機構九州がんセンター
山梨大学医学部附属病院	東海大学医学部付属病院	
国立病院機構千葉医療センター	東海大学医学部付属八王子病院	

肝臓の局所治療 —手術とRFAは本当に同等か?—
②優劣の実証 —SURF trialの構想—

ではAおよびBの一部が該当), 年齢20歳以上79歳以下, である。これらの条件を満たす症例のうち,

肝切除, RFAいずれにおいても同様に根治的治療が可能と判断された症例を対象とし, 文書による

同意を得られた症例を無作為に2群(手術群, RFA群)に割り付け, それぞれの割り付けに従った初回治療を施行した後, 同一の方法(採血, 造影CT)にて最低5年間経過観察を行う(図4)。割り付けには, ①年齢(20~59歳 or 60~79歳), ②C型肝炎ウイルス(HCV)感染の有無, ③腫瘍径(2 cm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。目標症例数は片群300例の計600例, 登録期間3年, 追跡期間5年とし, 全生存と無再発生存で10%の差を検出しようとする。

主評価項目は, 全生存と無再発生存とする。患者の割り付け, デー

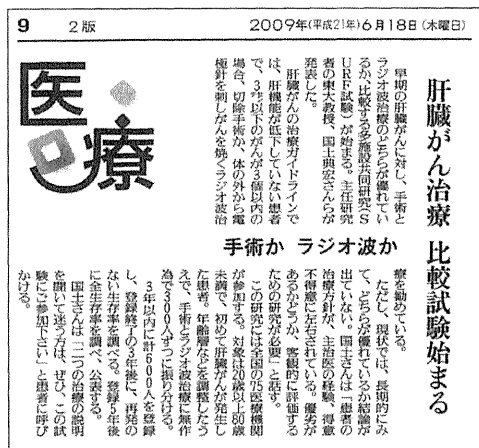


図1. 読売新聞夕刊 2009年6月18日9頁2版より許可を得て引用・転載



図2. SURF trial ホームページ http://www.surftrial.jp

SURF 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無作為比較試験 (SURF-RCT)

**SURF trial 記念
市民公開講座 - 肝癌診療の最前線**

2009/11/14 (土) 14:00 - 16:35
秋葉原コンベンションホール
参加無料 TEL: 03-5297-0230

共催：財団法人 日本肝がん協会
東京大学医学部附属病院 肝臓科 教授 国土 典宏

1 ▶ 開会挨拶
東京大学医学部附属病院 肝臓科 教授 国土 典宏

2 ▶ 肝炎からの発癌について
東京大学医学部附属病院 消化器内科 教授 小池 和彦

3 ▶ RFAの最前線 (治療の実態と成績)
東京女子医科大学消化器病センター 消化器内科 准教授 斎藤 明子

4 ▶ 外科治療の最前線 (肝切除と移植)
東京医科大学 肝臓科・移植科 教授 有井 滋樹

5 ▶ ガイドラインからみた肝癌治療法の選択について
日本大学医学部消化器外科 教授 高田 忠利

6 ▶ SURF trial について
東京大学医学部附属病院 肝臓科 准教授 長谷川 浩

7 ▶ SURF trial の実態 (東京大学での取り組み)
東京大学医学部附属病院 消化器外科 助教 建石 良介

8 ▶ 閉会の辞
東京医科大学 肝臓科・移植科 教授 有井 滋樹

お問い合わせ先: SURF trial 事務局
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 TEL: 03-5800-8554 FAX: 03-5684-3989 E-mail: spial@teumin.ac.jp

図 3. SURF trial 記念市民公開講座

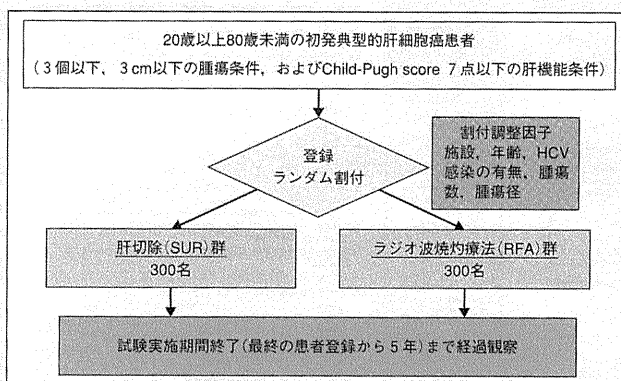


図 4. SURF-RCTの患者登録概要
SURF trial プロトコルより引用

タ収集, 監査は研究者と無関係のデータセンター (NPO 法人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率につき最終解析を行い, 結果を公表する。また, 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 (図5)。

SURF trial では, RCT により2つの治療法を比較検討するのが第一の目的だが, RCT に参加しない患者が相当数現れることを考慮し, 前向きコホート研究 (SURF-cohort) を併施する計画とした (図6)。RCT への参加の同意が得られなかった場合は, それぞれ選択した治療の後に経過観察を行う前向きコホート研究の対象となり, その旨の説明を受ける。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來フォローを受ける。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それぞれの集団の性格を把握して, 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, RCT が目標症例数に至らなかった際の副次解析が可能にあることにある。

また, 各施設で行われる治療の質を担保するため, 肝切除および RFA について年間20例以上の施行数を参加条件に設定した。20例

肝臓の局所治療 —手術とRFAは本当に同等か？—
 ②優劣の実証 —SURF trialの構想—

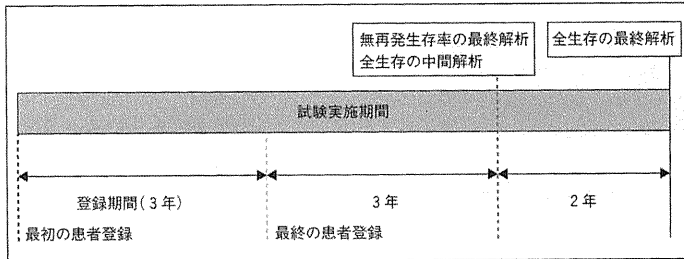


図 5. SURF-RCTの年次計画
 SURF trialプロトコルより引用

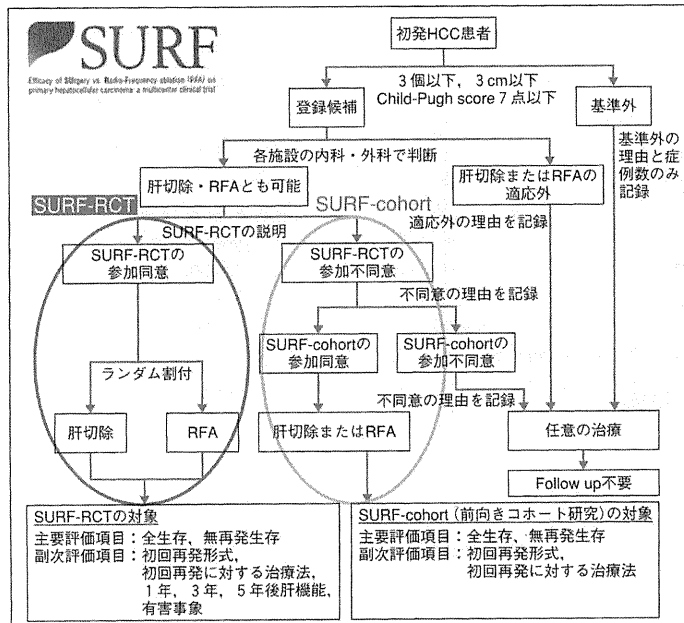


図 6. SURF trialの全体像
 SURF trialプロトコルより引用

という「しぼり」には特に根拠はないが、どちらの群に割り付けられなくても患者の不利益につながらないように配慮した。

▼ SURF trialの意義と今後の展望

参加各施設にて倫理委員会の承認手続きを進め、承認の得られた段階で症例登録をそれぞれ開始する。それと並行してさらに参加施設を

募り、3年間での症例登録の完遂を目指す。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、肝臓治療の均てん化に重要な役割を果たすと考えられる。

また、世界の現状は肝切除後死亡率3～5%が当たり前¹²⁾、それをふまえて欧米のガイドライン¹³⁾ではHCCに対する切除の適応は「単発2cm以下、かつ肝機能正常な症例」に厳しく限定されているが、術死亡率0.7%¹¹⁾ときわめて安全に肝切除が行われているわが国とは全く事情が異なる。2つの治療法の効果をきちんと評価しようにも、一方(この場合肝切除)が死亡率3～5%では比較試験自体が成立しえない。SURF trialは、肝切除とRFAの両方で高い治療水準が確保されたわが国でしか行うことのできない臨床試験といっても過言ではない。このように、肝臓診療で世界をリードする立場にあるわが国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力をもつと考えられる。また、一方でこうした研究は世界的にみて肝臓患者の多いアジア地域の国々に課された使命でもあるといえる。

おわりに

SURF trialは、肝臓の臨床上の懸案に迫るという意味でも、わが

国でしか実現不能という点でも、大変意義ある研究である。本研究は途中参加も可能なので、今後も全国各施設のご理解とご協力をお願いしたい。本研究が順調に目標症例数の登録を完遂し、わが国から世界に確固たるエビデンスが発信されると信じていたい。

References

- 1) 財団法人厚生統計協会 編：国民衛生の動向2009。東京、厚生統計協会、2009
- 2) 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** : 1224-1229, 2000
- 3) 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年版。東京、金原出版、2005
- 4) Lencioni RA, et al : Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis : randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* **228** : 235-240, 2003
- 5) Shiina S, et al : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **129** : 122-130, 2005
- 6) 日本肝癌研究会 編：第18回全国原発性肝癌追跡調査報告。大阪、日本肝癌研究会事務局、2009
- 7) 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
- 8) Chen MS, et al : A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **243** : 321-328, 2006
- 9) Hasegawa K, et al : Surgery or ablation for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* **247** : 557-558, 2008
- 10) 日本肝臓学会 編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2009年版。東京、金原出版、2009
- 11) Hasegawa K, et al : Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma : a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* **49** : 589-594, 2008
- 12) Kishi Y, et al : Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies : evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* **250** : 540-548, 2009
- 13) Bruix J, et al ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases : Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **42** : 1208-1236, 2005

SURF-trial

自主臨床試験

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ランダム化並行群間比較試験

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

SURF-RCT

試験実施計画書

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
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL 03-3815-5411 (内線 33320) FAX 03-5800-8844
E-mail KOKUDO-2SU@h.u-tokyo.ac.jp

SURF-trial 研究事務局: 長谷川 潔
東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL 03-3815-5411 (内線 37118) FAX 03-5684-3989
E-mail kihase-tky@umin.ac.jp

データセンター代表: 大橋 靖雄
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 1-2-12-204
TEL 03-3254-8029 FAX 03-5298-8536
E-mail oncolodc@crsu.org

試験実施予定期間: 2009年4月～2017年4月
原案作成: 2007年7月1日
独立データモニタリング委員会承認: 2008年12月9日
第1.0版作成: 2009年1月26日
東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会承認: 2009年1月26日
第1.1版作成: 2009年3月30日
独立データモニタリング委員会承認: 2009年4月7日
東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会承認: 2009年4月6日
第2.0版作成: 2012年3月18日
第2.0版・独立データモニタリング委員会承認: 2012年3月18日
第2.0版・東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会承認: 2012年3月27日

目次

0	概要	3
1	目的	6
2	背景	6
3	本試験で用いる基準・定義	9
4	対象	12
5	登録・割付	14
6	試験計画	16
7	観察, 検査, 評価	19
8	有害事象の評価と報告	22
9	データ収集	24
10	エンドポイント	25
11	統計学的事項	26
12	倫理	28
13	品質管理・品質保証	30
14	記録の保存	30
15	研究成果の発表	31
16	臨床試験登録	31
17	利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	31
18	試験参加者の費用と健康被害の対応	31
19	付随研究	31
20	試験実施計画の遵守, 変更	32
21	研究組織	34
22	試験実施施設	36
23	参考文献	36

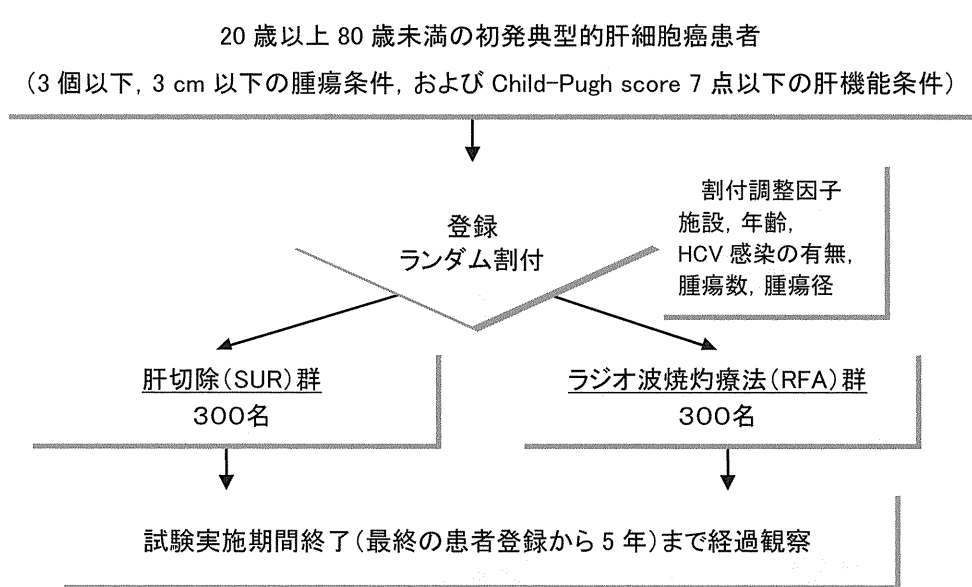
Appendix

A	説明文書・同意書
B	症例登録票, 登録確認書, 各種報告書
C	ヘルシンキ宣言
D	試験実施施設一覧

0 概要

0.1 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



0.2 目的

3 個以下, 3 cm 以内の腫瘍条件と Child-Pugh score 7 点以下 (class A と B の一部) の肝機能条件を満たす初発典型的肝細胞癌患者を対象とし, 肝切除 (surgery, SUR) とラジオ波焼灼療法 (radio frequency ablation, RFA) の初回治療としての有効性について評価する。

0.3 評価項目

- (1) Primary Endpoints: 全生存期間, 無再発生存期間
- (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

0.4 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る。

- 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 (抗癌剤投与の有無を問わない) の施行は前治療とみなさない。また, 肝炎ウイルスの種類, ウィルス量や罹患の有無は問わない。
- 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 (3.1), かつ最大径 3 cm 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 (3.2)
- 5) 当該施設 (またはペアリングされた診療科グループ内) で肝切除と RFA がともに治癒的に施行可能と判断した患者 (3.3)
- 6) 全身状態 (ECOG performance status) が 0~2 である患者 (3.4)
- 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 : 8.0 g/dL 以上
 - ④ 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/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 : 1.5 mg/dL 以下
 - ⑦ BUN : 35 mg/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 (Appendix A) による同意が得られている患者

(2) 除外基準

- 1) 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, 局所治療により治癒と判断される 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めない。
- 2) 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
- 3) 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
- 4) ヨードアレルギーまたは腎機能低下 (血清クレアチニン 1.5 mg/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
- 5) 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
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- 7) その他, 担当医師が登録には不相当と判断した患者

0.5 試験治療

肝切除群 (SUR 群) : 各施設の判断に従い, 術前検査および処置を行い, 肝切除を行う。

ラジオ波焼灼療法群 (RFA 群) : 各施設の判断に従い, 術前検査および処置を行い, RFA を行う。

0.6 目標被験者数と試験実施予定期間

目標被験者数 : 600 名 (各群 300 名)

登録期間 : 最初の患者登録から 5 年間, 2009 年 4 月 ~ 2014 年 4 月

試験実施期間 : 最初の患者登録~最終の患者登録から 5 年後まで, 2009 年 4 月 ~ 2019 年 4 月
ただし, 必要に応じて期間を短縮または延長する。

2012 年 4 月から 2 年間の延長とする。2014 年 3 月で 600 例の目標に至らなかった場合の再延長の可否については, SURF-cohort の中間解析結果と登録状況をあわせて, グループ内で検討し, 独立データモニタリング委員会に諮り, 最終決定する。