

前立腺癌根治的放射線治療後の直腸壁・直腸周囲のMRI所見についての検討

研究代表者 前本均

所属 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター

作成日：2017年12月20日

第1版

目次

0. 研究の概要	
1. 研究の背景	3
2. 研究の目的及び意義	3
3. 研究対象者の選定および適格性の基準	5
4. 研究の方法	4
5. アウトカムデータの評価	5
6. 統計的事項	5
7. 倫理的事項	5
8. 被験者の個人情報の取り扱い	7
9. 試料・情報の二次利用	7
10. 安全性について	7
11. 研究費とその由来	7
12. 研究資金および利益相反	7
13. 研究実施体制	8
14. 試験登録および研究結果の公表	8
15. 参考資料・文献リスト	8

0 研究の概要

0.1 試験課題名

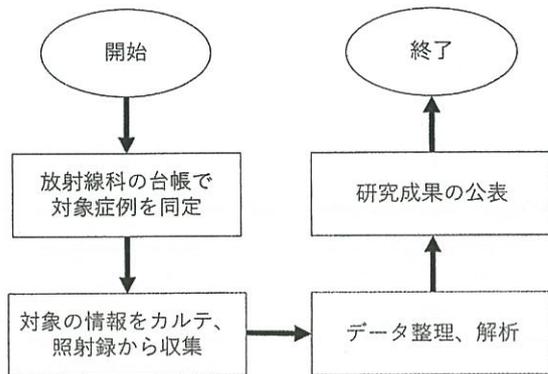
前立腺癌根治的放射線治療後の直腸壁・直腸周囲のMRI所見についての検討

0.2 試験の目的

前立腺癌根治的放射線治療後の直腸壁・直腸周囲のMRI画像所見の変化を調べること、MRI画像所見の変化と直腸有害事象（直腸出血等）の関連を調べること

0.3 試験デザイン 後方視的観察研究

0.4 フローチャート



0.5 選択除外基準

選択基準 ①2007年5月から2015年12月の期間に、沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで根治的放射線治療を受けた前立腺癌の患者。

除外基準 ①オプトアウトを実施し、本人または代理人から参加拒否の申し出があった場合②局所への照射線量が66Gy未満の場合③放射線治療の前後でMRIが撮影されていない場合

評価項目 主要評価項目：直腸出血（血便）

副次的評価項目：MRI画像上の異常所見、血尿、頻尿や排尿困難などの泌尿器関連の有害事象、無再発率、全生存率

0.6 試験方法 対象症例の情報をカルテ、照射録から収集、整理し、統計解析を行う。

0.7 目標症例数及び試験期間

目標症例数 150例

試験期間 臨床研究倫理審査委員会承認日～2020年3月31日

1. 研究の背景

前立腺癌は近年わが国において急増傾向にあり、国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターによる 2013 年のがん罹患数においては男性の第 4 位に挙げられている。¹

放射線治療が前立腺癌の根治治療に果たす役割は大きい。限局性前立腺癌 (T1-2N0M0) においては、主な根治的治療手段として手術 (前立腺全摘術) と並んで放射線外部照射、小線源治療があり、これら 3 者間では概ね同等の治療成績 (5 年 PSA 無再発率 81-83%) が期待できる。² 局所進行前立腺癌 (T3-4N0M0) に対する根治治療としては一般に内分泌療法併用外部照射が推奨され、広く適用されている。^{3,4}

前立腺癌に対する根治的放射線治療の晩期有害事象で最も問題となるのは放射線直腸炎による直腸出血であり、放射線療法中に抗凝固療法を受けていた患者で特にリスクが高い。⁵ 直腸出血は放射線療法後、6 か月から 3 年の間に発生することが多く、3 年以降の発生は抗凝固療法中の患者を除いては稀である。従来の三次元放射線治療 (3D-CRT) で 70Gy 程度の総線量であれば、治療を要する (CTCAE v4.0⁶ グレード 2 以上の) 直腸出血の頻度は 10~15% 程度であるが、78Gy 程度まで線量増加を行うと 20% 前後の頻度となる。⁷ また前立腺癌に対して近年広く行われるようになった強度変調放射線治療 (IMRT) でも高線量を投与した場合にはグレード 2 以上の直腸出血の頻度が数% 程度あることが示されている。^{8,9}

前立腺癌には非常に鋭敏で高感度なマーカーとして前立腺特異抗原 (PSA: prostate specific antigen) が存在し、前立腺癌治療後のモニタリングには通常 PSA が用いられる。³

前立腺癌に対する非侵襲的な検査の一つに MRI も挙げられる。MRI は PSA と比較して感度が劣ることや診断医による差が生じ得ること、コストや時間がかかる等の理由から臨床の現場で前立腺癌治療後のフォローのために施行されることは一般的ではないが、前立腺癌に対する放射線治療後の、前立腺の MRI 所見の変化についてはいくつか研究がある。¹⁰⁻¹⁵ しかし前立腺癌放射線治療後の直腸の MRI 所見の変化についての報告は我々の知る限りこれまでにない。

沖縄県立南部医療センター・こども医療センターでは日常臨床の一環として、前立腺癌の放射線治療後の患者に対して MRI 検査が行われている。そのため、前立腺癌の放射線治療後の直腸の MRI 画像所見の変化、また MRI 画像所見の変化と有害事象 (直腸出血) との関連の解析にあたり十分なデータが蓄積している。

2. 研究の目的及び意義

本研究では、第一に前立腺癌の根治的放射線治療後の直腸・直腸周囲の MRI 所見の変化を調べることに、第二に直腸晩期障害 (直腸出血) の発生を放射線治療後の MRI 所見から予測できるかを検討することを目的とした。

前立腺癌の放射線治療後に最も問題となる有害事象が直腸出血であり、その発生を MRI で予測することが可能であれば、早期からの治療介入や患者指導につなげることができ

る。また、直腸出血の発生を MRI で予測することが不可能であることが明らかになれば、今後不要な画像検査を減らせる可能性がある。いずれの結果であっても研究を行う意義があると考えられる。

3. 研究対象者の選定および適格性の基準

研究対象者のうち、選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

1) 選択基準

- ① 2007年5月1日から2015年12月31日までの間に沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで66Gy以上の放射線治療を受けた前立腺癌の患者。
- ② 先行/併用されたホルモン療法の有無やその内容については問わない。

2) 除外基準

① オプトアウトを実施し、本人または代理人から参加拒否の申し出があった場合② 局所への照射線量が66Gy未満の場合③ 放射線治療の前後でMRIが撮影されていない場合

3) 目標症例数

放射線科の治療記録から対象期間内に根治的放射線治療を受けた前立腺癌の患者がおおよそ160-170例前後であるため、そこから除外基準に該当する症例を除外し、最終的に150例程度を目標症例数として見込む。

4. 研究の方法

1) 研究のデザイン 後方視的観察研究を行う。

2) 研究実施期間 臨床研究倫理審査委員会承認日～2020年3月31日まで

3) 観察・検査・調査項目及びスケジュール等

対象症例のカルテ、放射線照射録から下記の内容を収集する。放射線治療後のMRI画像所見、有害事象、再発の有無、全生存率などの項目については、放射線治療終了時から可能な限り最新の記録まで追跡して収集する。

- ① 基本情報：年齢、Performance status、既往歴、内服（抗血小板薬や抗凝固薬）
- ② 疾患情報：PSA値、グリソンスコア、TNM stage。ホルモン療法の有無。
- ③ 放射線治療の情報：放射線治療開始日、総線量、分割回数、照射方法（門数）、エネルギー、治療休止の有無（総治療期間）。治療期間中の有害事象。
- ④ 画像情報：放射線治療前、後のMRI画像所見（直腸周囲・直腸壁その他の照射範囲の信号変化）。

- ⑤ 放射線治療後の情報：放射線治療に関する急性期/晩期有害事象の有無とその程度、PSA 再発の有無、放射線治療開始日から最終評価日までの期間、最終評価日の状態。放射線治療後の追加治療の有無とその内容。

*急性期有害事象の評価は CTCAE v4.0、晩期有害事象の評価は RTOG/EORTC を参考に
にする。

5. アウトカムデータの評価

1) 放射線治療前後の直腸周囲・直腸壁の MRI 信号変化の有無を複数人（2 または 3 名）の放射線科医がそれぞれ独立して評価する。評価者間の一致度はカッパー検定で計算する。

2) 画像所見（放射線治療前後での信号変化の有無、放射線治療後に信号変化があれば信号の正常化までの期間、または放射線治療後一定期間を経て出現した信号変化の有無とその正常化までの期間）と直腸晩期有害事象（直腸出血）の有無、または放射線治療の総線量や分割回数との間に関連があるのかを検討する。

6. 統計的事項

研究結果の統計学的解析には JMP または SPSS を用い、不連続変数に対しては χ^2 検定または Fisher の正確検定を、連続変数に関しては Student の t 検定を行う。可能であればロジスティック回帰分析を行い、直腸出血のオッズ比を算出する。P 値 < 0.05 をもって統計学的に有意と判定する。

測定者間の診断の一致度はカッパー検定（weighted κ statistics）で計算する。

7. 倫理的事項

1) 遵守すべき諸規定

本研究は「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して実施する。

2) インフォームド・コンセント

本研究では対象各施設のホームページ上でオプトアウトを行い、対象者及びその家族等から参加拒否があった場合には対象から除外する。

オプトアウトで公開する情報には以下の内容を含むものとする。

- 研究の概要
- 研究責任者の職名、氏名
- 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧できる旨（他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む）ならびにその入手、閲覧方法

- 個人情報の開示に関わる手続き
- 個人情報の利用目的の通知、個人情報の取り扱い方法
- 研究対象等及び関係者からの相談への対応に関する情報

8. 被験者の個人情報の取り扱い

本研究において本院より採取した試料・データ等は少なくとも本研究の終了報告から5年を経過した日または本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過したいずれか遅い日までの期間、施設可能な場所で研究責任者（本試験では沖縄県立南部医療センター・こども医療センター放射線科 前本均）が適切に保管する。研究責任者の所属が変更になった場合には新たに管理責任者を設定し、本院の個人情報保護ポリシーに準拠した対応を行う。調査により得られた個人情報は個人を識別できない番号と関連させて紙の対応表を作成し、コンピュータ内のデータは個人情報を含まない形で管理する。廃棄する際は、個人情報に十分注意して本院の個人情報保護ポリシーに準拠して行う。対象者及びその家族等から参加拒否または同意撤回があった場合には、対象患者に関する試料・データはすみやかに廃棄する。

9. 試料・情報の二次利用

各参加施設の倫理審査委員会が承認した場合に限り、個人識別とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があることをオプトアウトで説明する。

10. 安全性について

本研究は、通常の診療の範囲内で得られた情報を研究対象にするので、被験者に対する介入は一切行わない。そのため、本研究に起因する健康被害が発生することはない。

11. 研究費とその由来

本研究にかかる費用はごく少額が予想され、研究責任者または琉球大学医学部附属病院放射線科の運営交付金からこれを拠出する。

12. 研究資金および利益相反

本研究において外部からの資金提供者は存在しないが、新たに資金提供者が現れた場合には沖縄県立南部医療センター・こども医療センターの倫理審査委員会に必要事項を申告し、その審議と承認を得るものとする。

13. 研究実施体制

研究責任者 前本均

所属 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科

連絡先：098-888-0123（内線 2167）、maemotohitoshi2@gmail.com

14. 試験登録および研究結果の公表

研究結果は関連学会で発表し、英語論文の形式で公表する。

15. 参考資料・文献リスト

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」日本の最新がん統計まとめ。
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html 2017年12月12日に検索。
2. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):25-33.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Prostate Cancer. Version 2.2017, varid from February 21, 2017.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed December 12, 2017.
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629.
5. Schreiber D, Chen SC, Rineer J, Worth M, Telivala T, Schwartz D. Assessment of risk of late rectal bleeding for patients with prostate cancer started on anticoagulation before or after radiation treatment. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7367-72.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, Publishd: May 28, 2009 (v4.03: Jun. 14, 2010) (CTCAE v4.0 - JCOG).
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20130409.pdf. Accessed November 27, 2017.
7. Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(6):1063-71.
8. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):330-7.
9. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high

- dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 1):1415-9.
10. Westphalen AC, Kurhanewicz J, Cunha RM, Hsu IC, Kornak J, Zhao S, Coakley FV. T2-Weighted endorectal magnetic resonance imaging of prostate cancer after external beam radiation therapy. *Int Braz J Urol*. 2009;35(2):171-80.
11. Iraha Y, Murayama S, Kamiya A, Iraha S, Ogawa K. Diffusion-weighted MRI and PSA correlations in patients with prostate cancer treated with radiation and hormonal therapy. *Anticancer Res*. 2012;32(10):4467-71.
12. Takayama Y, Kishimoto R, Hanaoka S, Nonaka H, Kandatsu S, Tsuji H, Tsujii H, Ikehira H, Obata T. ADC value and diffusion tensor imaging of prostate cancer: changes in carbon-ion radiotherapy. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(6):1331-5.
13. Song I, Kim CK, Park BK, Park W. Assessment of response to radiotherapy for prostate cancer: value of diffusion-weighted MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(6):W477-82.
14. De Visschere PJ, De Meerleer GO, Fütterer JJ, Villeirs GM. Role of MRI in follow-up after focal therapy for prostate carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(6):1427-33.
15. Nemoto K, Tateishi T, Ishidate T. Changes in diffusion-weighted images for visualizing prostate cancer during antiandrogen therapy: preliminary results. *Urol Int*. 2010;85(4):421-6.

前立腺癌根治的放射線治療後の直腸壁・直腸周囲の MRI 所見についての検討

研究代表者：沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科医師 前本均

1. 研究の対象

2007年5月から2015年12月までの期間に、沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで前立腺癌に対して66Gy以上の放射線治療を受けられた方。

2. 研究の目的と意義

放射線治療は前立腺癌の根治を目指せる治療として、広く行われており、良好な治療成績を期待することができます。しかし放射線治療による有害事象として、直腸出血が起こることがあります。

前立腺のMRI検査では、直腸の一部も撮影範囲に含まれています。今回は前立腺癌の放射線治療後の方のMRI画像を確認し、将来の直腸出血をMRI画像で予測できないか検討することを目的としています。もし将来の直腸出血の発生をMRIで予測できるのであれば、早期からの治療介入や日常生活への指導などが可能になり、今後前立腺癌に対して放射線治療を受けられる患者さんの役に立ちます。

3. 研究の方法

対象となる方の過去のカルテやMRI画像、放射線治療の記録を参照し、データを集計して解析します。この研究により患者さんに新たな負担は発生しません。具体的には下記の情報を収集いたします。

- ① 基本情報：年齢、性別、全身状態 (Performance status)、既往歴、内服。
- ② 疾患情報：PSA値、グリソンスコア、TNM stage。ホルモン療法の有無。
- ③ 放射線治療の情報：放射線治療開始日、総線量、分割回数、照射方法、エネルギー、治療休止の有無 (総治療期間)、治療期間中の有害事象。
- ④ 画像情報：放射線治療前後のMRI画像所見。
- ⑤ 放射線治療後の情報：放射線治療に関する有害事象、再発の有無、放射線治療開始日から最終評価日までの期間、最終評価日の状態。放射線治療後の追加治療の有無とその内容。

4. 個人情報の保護について

当院より提供する個人情報は、個人がわからないように匿名化して用います。国が定めた倫理指針 (「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」) に則り、研究結果を発表する時にも個人が特定されない形で行います。収集した情報の詳細は施錠管理し、個

人が特定できる状態での院外への持ち出しは絶対に行いません。管理責任者は放射線科の前本均になります。

5. 個人情報の開示について

本研究で収集した患者様の個人情報は、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、対象患者様ご本人または代理人の方に対して以下の手続きで開示致します。

受付窓口：沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科 前本均

(お問合せ電話 098-888-0123 : 内線 2167)

*まずはお電話で患者様が研究対象に該当しているかお問合せ下さい。

受付方法：当院への来訪のみ（来訪が困難な場合はお問い合わせ時にご相談ください）

申込者の範囲：ご本人様、法定代理人、任意代理人（原則として確認できる書類のご提示をお願いします）

手数料：開示に関する手数料は無料です。

開示内容：本研究において対象患者様に関して収集した全データ

開示方法：当院での閲覧。写しをお持ち帰りになることもできます。

6. その他のお問い合わせについて

本研究についてのご質問等がありましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報や知的財産保護に支障がない範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申し出ください。

また、情報が本研究に用いられることについてご本人様もしくは代理人の方にご了承頂けない場合には研究対象から除外致しますので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合にもご本人様もしくは代理人の方に不利益が生じることはありません。ただし申し出があった場合でも、研究結果の公表後など研究対象から除外できない場合がありますのでご了承頂きますようお願い申し上げます。

本研究で収集したデータを他の研究に使用する場合には、新たな研究として改めて倫理審査を受け、本研究と同様に掲示致します。

7. この研究についてのお問い合わせ先

本研究に関して、ご質問や参加拒否の申し出がありましたら、以下までご連絡ください。

〒901-1193 沖縄県島尻郡南風原町字新川 118-1

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科（代表：098-888-0123）

研究責任者 前本均（内線 2167）