

# JCOG1007

治癒切除不能進行大腸癌に対する原発巣切除の意義に関するランダム化比較試

験実施計画書 ver. 2.0

A randomized controlled trial comparing resection of primary tumor plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable Stage IV colorectal cancer

略称: Impact of Palliative Chemotherapy and Surgery  
(iPACS)

グループ代表者: 島田安博  
高知医療センター 腫瘍内科

研究代表者 : 金光幸秀  
国立がん研究センター中央病院大腸外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

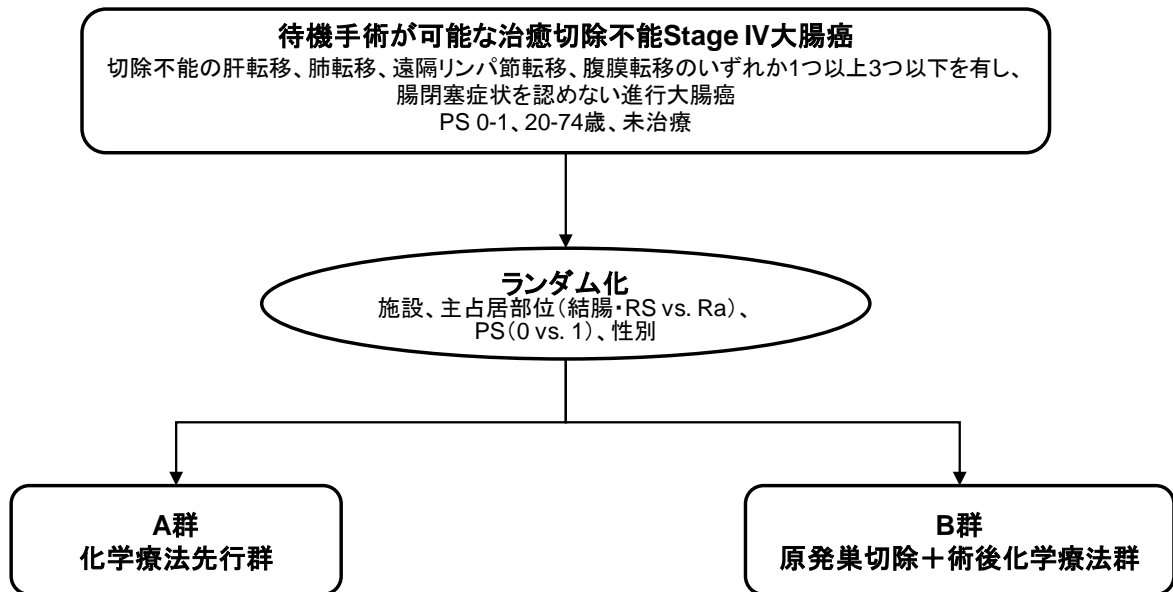
研究事務局(主) : 金光幸秀  
国立がん研究センター中央病院大腸外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究事務局(副) : 設楽紘平  
国立がん研究センター東病院 消化管内科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

2010年9月11日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1007)  
2012年4月25日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認  
2012年7月12日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月17日発効  
2016年6月1日 ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月1日発効  
2017年12月25日 ver. 2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 12月29日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

腸閉塞症状を有さず、待機手術としての原発巣切除が予定できる治癒切除不能の Stage IV 大腸癌患者を対象として、標準治療である化学療法先行に対する、原発巣切除後に化学療法を行う治療の優越性を、ランダム比較第Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間 (Overall survival)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間 (Progression-free survival)、有害事象発生割合、化学療法著効例に対する R0 切除割合、化学療法先行群での緩和手術割合

### 0.3. 対象

- 1) 大腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に大腸癌取扱い規約第 7 版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌を含む)または腺扁平上皮癌と診断されている。
- 2) 原発腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸(T)、下行結腸(D)、S 状結腸(S)、直腸 S 状部(RS)\*、上部直腸(Ra)\*のいずれかである。※腫瘍下縁が腹膜翻転部以下ではない  
切除範囲に含まれる場合は多発の有無は問わないが、吻合が 2 か所以上になる場合は不適格とする。また、腫瘍占居部位が上部直腸(Ra)の患者で、腹腔鏡手術を希望する場合は不適格とする。
- 3) 腸閉塞症状がない。すなわち以下のすべての条件を満たす。
  - ① 経口摂取が可能である
  - ② 排ガスがある
  - ③ 腹部膨満がない
  - ④ 腹部単純 X-P で異常ガス像(4 個以上のニボー像、長軸 10 cm 超の小腸ループ像、短軸 6 cm 超の大腸ガス像、短軸 9 cm 超の盲腸ガス像)がない
  - ⑤ スtent留置や人工肛門造設などの減圧処置が行われていない。
- 4) 活動性の出血および腸穿孔・瘻孔形成がない。
- 5) 術前画像検査(胸部 X-P、腹部造影 CT、胸部造影 CT、注腸造影検査または CT colonography)で、以下の①～④に示す治癒切除不能因子のうち、1 つ以上 3 つ以下を認める(①～④に挙げた治癒切除不能因子をひとつも有さない場合、4 因子とも有する場合は不適格とする)。造影剤アレルギーがある場合は単純 CT で可とする。
  - ① 肝切除を行うと仮定した場合に残肝容量が 30%未満と予想される肝転移
  - ② 以下のいずれかを満たす肺転移
    - i) 縦隔、心、大血管、気管、食道、椎体、気管分岐部に浸潤が疑われる

- ii) 肺切除を行うと仮定した場合、術後予測残存 1 秒率が 40%未満である(3.10.参照)  
術後予測残存 1 秒率 = 通常測定される 1 秒率(%FEV<sub>1.0</sub>) × (全区域数\* - 予定切除区域数) / 全区域数  
\*全区域数(3.10.参照)
- iii) 肺切除を行うと仮定した場合、片肺全摘が必要である
- iv) 悪性胸水、または胸膜播種を認める
- ③ 以下のいずれかを満たす遠隔リンパ節転移
- i) 腎静脈下縁レベルより頭側に、CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める
- ii) 肝転移があり、かつ、No.8(総肝動脈幹リンパ節)、No.12(肝十二指腸間膜内リンパ節)(胃癌取扱い規約に準ずる)に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める
- iii) 肺転移があり、かつ、縦隔または肺門に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める
- ④ 以下のいずれかを満たす腹膜転移
- i) 注腸造影検査または CT colonography で腸管の壁不正・狭窄を複数箇所有する
- ii) CT で遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める
- 6) 腹部造影 CT にて明らかな他臓器浸潤(SI)がない。
- 7) 術前画像検査で骨盤腔を越える腹水貯留がない。
- 8) 骨転移、脳転移のいずれも有さない。ただし、骨転移および脳転移の診断のための検査は必須とはしないが、症状がある場合には検査を行うこと。
- 9) PS(ECOG)が 0、1 のいずれかである(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 10) 登録時の年齢が 20 歳以上 74 歳以下である。
- 11) 前治療として他のがん種も含め、一切の化学療法・放射線療法が行われていない。
- 12) 下記の検査所見を全て満たす(登録前 28 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 4 週間前の同一曜日は可)。
- ① 好中球数  $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ③ ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{g} / \text{dL}$  かつ過去 4 週以内に輸血を行っていない
- ④ AST  $\leq 100 \text{IU/L}$  (肝転移を有する場合は  $\leq 200 \text{IU/L}$ )
- ⑤ ALT  $\leq 100 \text{IU/L}$  (肝転移を有する場合は  $\leq 200 \text{IU/L}$ )
- ⑥ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{mg/dL}$
- ⑦ Cr  $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
- ⑧ PT-INR  $\leq 1.5$
- ただし、ワルファリンなどの抗凝固薬を予防的に服薬している患者は INR  $\leq 3.0$
- 13) Grade 2 以上の「下痢」、Grade 2 以上の「末梢性感覚ニューロパシー」のいずれも認めない(CTCAE v4.0)。
- 14) 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている。

#### 0.4. 治療

##### A 群: 化学療法先行群

mFOLFOX6+BEV 療法または CapeOX+BEV 療法による化学療法先行治療群

##### B 群: 原発巣切除+術後化学療法群

原発巣切除術および mFOLFOX6+BEV 療法または CapeOX+BEV 療法による術後化学療法併用群

**mFOLFOX6+BEV 療法:** 以下の①→②→③→④の順で行う。

- |   |              |         |
|---|--------------|---------|
| ① BEV: 5mg/kg   | 静注(10分以上かけて) | day 1   |
| ② L-OHP: 85 mg/m <sup>2</sup> + I-LV: 200 mg/m <sup>2</sup> | 静注(2 hrs)    | day 1   |
| ③ 5-FU: 400 mg/m <sup>2</sup>                               | 急速静注         | day 1   |
| ④ 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup> / 3 days                    | 持続静注(46 hrs) | day 1~3 |

mFOLFOX6+BEV は 2 週 1 コースとして中止規準に該当しない限り継続する

**CapeOX+BEV 療法:** 以下の①→②→③の順で行う。

- |                 |              |       |
|-----------------|--------------|-------|
| ① BEV: 7.5mg/kg | 静注(10分以上かけて) | day 1 |
|-----------------|--------------|-------|

② L-OHP: 130 mg/m <sup>2</sup>	静注(2 hrs)	day 1
③ Capecitabine: 1,000 mg/m <sup>2</sup> /回	1日2回内服	day 1~14
CapeOX+BEV は3週1コースとして中止規準に該当しない限り継続する		

### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 770 名。

登録期間: 5.5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。総研究期間: 8.5 年

<ver. 2.0 での追記事項.>

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の生存期間中央値を 24 か月と仮定し、B 群のそれが 8 か月上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 8.5 年、追跡 3 年、 $\alpha$  = 5% (片側)、検出力 70% として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 134 例、両群計 268 例が必要となる。若干の追跡不能例を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数: 280 名。

登録期間: 8.5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。総研究期間: 11.5 年

### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局 (表紙、16.6)

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入など: JCOG データセンター (16.12.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 (16.10.)