

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金「がん臨床研究事業」(H24-がん臨床一般-005)
「進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の標準的治療法確立に関する研究」班
国立がん研究センター研究開発費 26-A-4
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG1107

治癒切除不能進行大腸癌の原発巣切除における腹腔鏡下手術の 有用性に関するランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書 ver1.1

A randomized controlled trial comparing laparoscopic surgery with open surgery in palliative resection of primary tumor
in incurable Stage IV colorectal cancer

グループ代表者 : 島田安博
高知医療センター 腫瘍内科

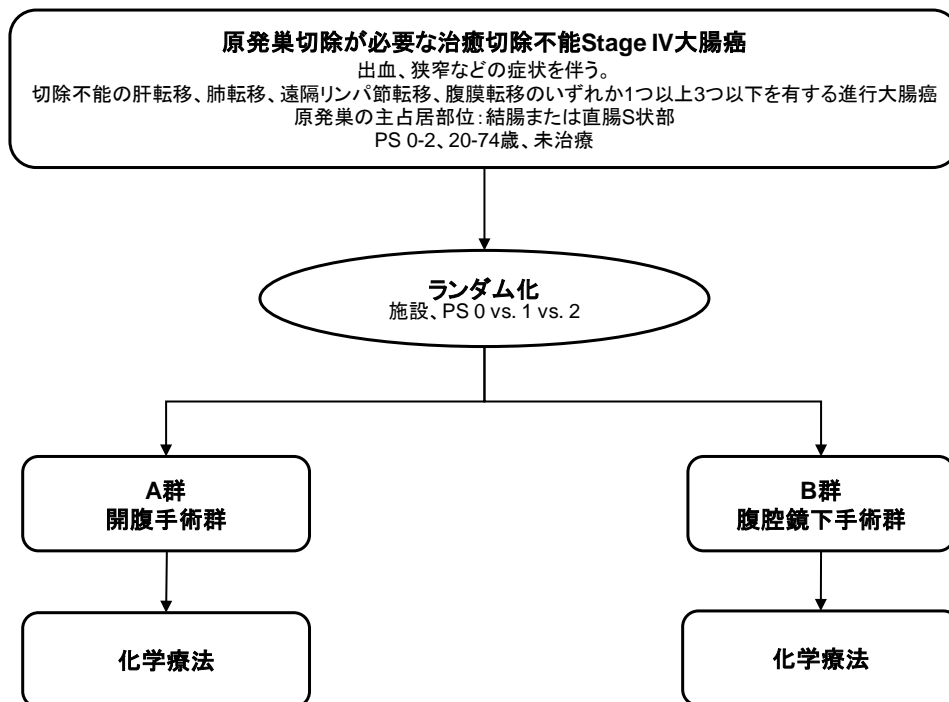
研究代表者 : 北野正剛
大分大学医学部第一外科
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

研究事務局 : 赤木智徳、猪股雅史
大分大学医学部第一外科
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

2011 年 9 月 17 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1107)
2012 年 11 月 9 日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認
2016 年 6 月 1 日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7 月 1 日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

原発巣切除が必要な治癒切除不能の Stage IV 大腸癌患者を対象として、標準治療である開腹手術に対して、試験治療である腹腔鏡下手術による原発巣切除術が全生存期間で劣っていないことをランダム比較第 III 相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、開腹移行割合、術後 6 週目までに化学療法開始規準を満たす割合、手術合併症発生割合、化学療法の有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

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)のいずれかであり、腫瘍下縁が上部直腸(Ra)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。
- 3) ①腸管狭窄、②原発巣からの出血のいずれかまたは両方を認める。なお、①、②いずれに対しても緊急手術を要する場合は不適格とする。
 - ①腸管狭窄の症状を伴う。すなわち原発巣との関連ありとされる以下の症状を少なくとも 1 つを満たすこと(3.11.参照)。
 - i) 経口摂取が不可能
 - ii) 排ガスがない
 - iii) 腹部膨満がある
 - iv) 腹部単純 X-P で異常ガス像(4 個以上のニポー像、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)がある
 - ・ 原発部位に減圧目的の処置(イレウスチューブ、経肛門的ドレナージチューブ、ステント留置など)が行われ減圧できている場合も対象とする
 - ・ 人工肛門造設による減圧処置は不適格(原発巣切除が癒着などの影響で手術のリスクがあがる可能性があること、また減圧が十分にされていれば化学療法を優先するため)

・高度の腹膜播種、腹水を有し、切除による症状緩和の効果が期待できない人工肛門造設のみを行う症例は不適格

②出血の定義: Hb < 9.0 g/dL または出血により登録前 4 週間以内に輸血を要したもの

- 4) 術前画像検査(胸部 X-P、腹部造影^{※1}CT、胸部造影^{※1}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 1 つも有さない場合、4 因子とも有する場合は不適格)。

※1 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT で可

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(3.9.参照)

術後予測残存 1 秒率

= 通常測定される 1 秒率(%FEV_{1.0}) × (全区域数* - 予定切除区域数) / 全区域数

*全区域数(3.9.参照)

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・狭窄を複数箇所にも有する

ii) CT で遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める

- 5) 腹部造影^{※2}CT で高度他臓器浸潤(3.12.参照)がない。^{※2} 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT で可
- 6) 腹部造影^{※3}CT または腹部超音波検査で骨盤腔を越える腹水貯留がない。^{※3} 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT で可
- 7) 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。
- 8) 開腹手術の既往がない。ただし、良性疾患に対する婦人科手術、虫垂切除、胆嚢摘出術は除く。
- 9) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0、1、2 のいずれかである(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 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) 登録前 28 日以内の最新の検査値(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。

①好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$

②血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$

③AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)

④ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)

⑤総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

⑥血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

⑦PT-INR ≤ 1.5 (ただし、ワルファリン等の抗凝固薬を予防的に服用している患者は PT-INR ≤ 3.0)

- 13) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

0.4. 治療

A 群: 開腹手術による原発巣切除+術後化学療法

B 群: 腹腔鏡下手術による原発巣切除+術後化学療法

術後化学療法:

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/m² + I-LV: 200 mg/m² 静注(2 hrs) day 1

| | | |
|---|--------------|---------|
| ③ 5-FU: 400 mg/m ² | 急速静注 | day 1 |
| ④ 5-FU: 2,400 mg/m ² /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 ² | 静注(2 hrs) | day 1 |
| ③ Capecitabine: 1,000 mg/m ² /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

予定登録患者数: 450 人

登録期間: 4.5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。総研究期間: 7.5 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.)