



EORTC
 Avenue E.
 Mounierlaan 83/11
 Brussel 1200
 Bruxelles
 België – Belgique
 Tel: +32 2 774 16 11
 e-mail:
 eortc@eortc.be
 www.eortc.org



EORTC-1527-GITCG-IG/JCOG1609INT

(NCT02781935)

**化学療法にて消失した大腸癌肝転移病変に対する DW-MRI の
 術前診断能の妥当性に関する研究
 (DREAM: Diffusion-Weighted Magnetic REsonance Imaging
 Assessment of Liver Metastasis to Improve Surgical Planning)**

Leading group: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
 (EORTC: 欧州癌研究治療機構) Gastrointestinal Tract Cancer Group
 EORTC Imaging Group

Collaborative Groups: Japan Clinical Oncology Group (JCOG: 日本臨床腫瘍研究グループ)
 大腸がんグループ
 European Surgical Society of Oncology (ESSO: 欧州癌外科学会)

研究代表者: Serge Evrard

研究副代表者: 塩澤学

プロトコール Ver	EORTC プロトコール 審査委員会承認日	JCOG プロトコール審査委員会 /JCOG 効果・安全性評価委員会 承認日	改訂履歴	
			番号	分類
コンセプト	2015年10月13日		----	----
改訂	2016年4月11日			
1.0	2016年5月31日	2016年6月25日	----	----
1.1	2016年8月22日		2	Administrative

研究代表者:

EORTC(主): S. Evrard, Institut Bergonie, Bordeaux, France

JCOG(副): 塩澤学、地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター (JCOG 側研究代表者)

DREAM 試験運営委員会: 上記主・副研究代表者 2 名
Gina Brown, Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom.

Laura Rubbia-Brandt, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland.

Sabine Tejpar, KU Leuven, Belgium.

Patrick Starlinger, Medical University of Vienna, Austria.

女屋博昭、群馬県立がんセンター

岸庸二、国立がん研究センター中央病院

中村健一、JCOG 運営事務局

Laurence Collette, EORTC Headquarters, Brussels, Belgium.

Carmela Caballero, EORTC Headquarters, Brussels, Belgium.

片岡幸三、EORTC Headquarters, Brussels, Belgium

JCOG 側研究事務局: 女屋博昭、群馬県立がんセンター(放射線治療研究事務局)

岸庸二、国立がん研究センター中央病院(外科研究事務局)

片岡幸三、EORTC Headquarters(日欧連絡事務局)

プロトコル要約

<p>シエーマ</p>	
<p>主たる目的</p>	<p>化学療法にて画像上消失したと診断される大腸癌肝転移病変 (confirmed disappearing liver metastases/cDLM) を対象に、拡散強調 MRI (DW-MRI) を含む multiparametric MRI が cDLM での腫瘍細胞遺残の有無を予測可能かどうか評価する。cDLM の腫瘍細胞遺残の有無は、外科的切除された cDLM では病理組織学的に判断し、外科切除されず経過観察された cDLM では追跡画像検査による術後 2 年時点の再発の有無により判断する。</p> <p>* 本試験では「cDLM」を、「術前の CT 画像および multiparametric MRI (DW-MRI、T1/T2 強調 MRI、造影 MRI (肝細胞特異的造影剤、細胞外液性造影剤いずれの使用も可)) のいずれにても確認不可能な病変」と定義する。「DLM」は、CT では確認不能だがいずれかの MRI で確認可能な病変と定義する。</p>
<p>方法</p>	<p>本研究は日常診療として行われる画像検査と外科手術の情報を用いて実施する多施設国際共同臨床試験である。</p> <p>CT および multiparametric MRI (DW-MRI、T1/T2 強調 MRI、造影 MRI) により、切除不能 (unresectable) 大腸癌肝転移または切除困難な (borderline resectable) 大腸癌肝転移と診断された患者は、Multidisciplinary team (MDT) にて化学療法や外科手術といった治療方針が検討され決定される。その後、本試験に登録され、適格性の確認が行われる。登録患者は Prospective と Retrospective の 2 グループに分けられる。</p> <p>Prospective group: 一次登録時点で大腸癌肝転移に対する化学療法の開始/継続が必要な患者集団。MDT で外科的切除可能と判断されるまで前向きに追跡される。MDT で外科切除可能と判断されれば二次登録適格例となる。</p> <p>Retrospective group: 登録時点で既に化学療法が終了しており、外科的切除可能となった患者がそのまま本試験の二次登録適格例となる。一次登録と二次登録は同時に実施される。</p> <p>CT と Multiparametric MRI の検査が、異なる時期に 2 回ずつ (理想的には 1 回は診断時、もう 1 回は手術前)、手術以前に実施されており、かつ、化学療法後に MDT で外科的切除可能と判断された場合に二次登録適格例とする。外科的手術を受けた全患者について、生存と再発の状態を確認するために初回手術から 2 年間の追跡調査を行う。各施設の方針に従って、標準的な術後検査を実施する。外科的切除が行われず経過観察された DLM に術後 2 年間再発がみられなかった場合、再発の有無を確認するための MRI を行う。</p> <p>主たる解析は、手術を受けた二次登録適格患者のうち、cDLM を有すると判断された患者を対象に実施する。外科的切除された DLM/cDLM は Rubbia-Brandt の Tumor Response Grading (TRG) 分類を用いて病理組織学</p>

	<p>的に評価する。外科的切除されず経過観察された DLM/cDLM は、術後 2 年間、CT と MRI による画像検査で再発の有無を評価する。</p> <p>cDLM 以外の病変(DLM と最大 2 病変)についての情報を、手術を実施した全患者から収集し、DW-MRI 画像での ADC (Apparent diffusion coefficient) の変化と組織学的効果の関連について探索的に検討する。</p>
<p>予定登録数</p>	<p>必要登録患者数:400 例</p> <p>必要な cDLM の病変数:92 例</p> <p>サンプルサイズ計算に使用したパラメータを試験実施中にモニタリングし、必要に応じて予定登録数の再設定を行う。</p> <p>予定登録期間:3 年間</p> <p>追跡期間:2 年間</p>
<p>主な患者選択規準</p>	<p><u>登録規準(スクリーニング規準)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 登録日の年齢が 18 歳以上である。 ◆ ICH/GCP および当該国/地域の法令や規範に従って、登録前に患者本人から書面による同意が得られている。 <p><u>一次登録適格規準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 大腸原発巣が組織学的に腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれかと診断されている。 ◆ 初めて肝転移と診断された時に、切除不能または切除困難と診断されている。同時性、異時性を問わない。 ◆ 肝外転移は切除可能と判断されればあってもよい。 ◆ 肝転移初診断時に胸部、腹部、骨盤の造影 CT(少なくとも肝は門脈相)が実施されている。 ◆ 化学療法開始前にベースラインとしての multiparametric MRI (DW-MRI、T1/T2 強調 MRI、造影 MRI) が実施されている。 ◆ CT 造影剤や MRI の造影剤の禁忌ではなく、MRI 撮影が実施可能である。 ◆ Performance status (PS) は WHO の規準で 0 または 1 である。 ◆ 原発巣、肝転移、肝外転移に対する治療歴(化学療法、手術)の種類、時期を問わない。 ◆ 化学療法や手術の実施を妨げる併存症がない。 ◆ 登録前 3 年以内に他の悪性腫瘍の罹患歴がない。ただし、根治的切除がされた、子宮頸部上皮内癌、非浸潤性乳管癌、病期 T1a または T1b かつグリソンスコア 6 以下の前立腺癌、皮膚の基底細胞癌/扁平上皮癌を除く。 ◆ プロトコール治療や追跡調査の遵守を妨げる可能性のある心理的、家族的、社会的、地理的な要因がない。 ◆ 妊娠している可能性がない。 <p><u>二次登録適格規準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 2 コース以上の化学療法が実施されている。化学療法の種類やスケジュールは問わない。 ◆ 2 セット以上の造影 CT が実施されている。 ◆ 2 セット以上の multiparametric MRI が実施されている。 ◆ Multidisciplinary team (MDT) の検討を元に外科的切除が可能と判断されている。最新の画像検査実施後 8 週間以内に肝切除が予定されていること。
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 画像診断の陰性的中度 (Negative Predictive Value: NPV) : CT および multiparametric MRI (DW-MRI、T1/T2 強調 MRI、造影 MRI) のすべてにて、化学療法後消失した大腸癌肝転移病変 (Confirmed disappearing liver metastases: cDLM) のうち、腫瘍細胞 (viable cell) の遺残がない病変の割合。cDLM の腫瘍細胞遺残の有無は、外科的切除された cDLM では病理組織学的に判断し、外科切除されず経過観察された cDLM では追跡画像検査による術後 2 年時点の再発の有無により判断する。