

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
大腸がんグループ

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業 19ck0106514h0001

「直腸癌局所再発に対する標準治療確立のための研究開発」

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3

「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

JCOG1801

直腸癌局所再発に対する術前化学放射線療法の意義に関する

ランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.0.2.

A phase III randomized controlled trial comparing surgery plus adjuvant chemotherapy with preoperative chemoradiotherapy followed by surgery plus adjuvant chemotherapy for locally recurrent rectal cancer

略称:RC-SURVIVE study

グループ代表者:金光 幸秀

国立がん研究センター中央病院 大腸外科

研究代表者(研究代表医師):伊藤 雅昭

国立がん研究センター東病院 大腸外科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

研究事務局:塚田 祐一郎

国立がん研究センター東病院 大腸外科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

2018年3月17日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1801)

2019年4月10日 ver. 1.0.0. JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2019年6月18日 ver. 1.0.1. 修正 JCOG データセンター長承認

2019年7月1日 ver. 1.0.2. 修正 JCOG データセンター長承認

2019年7月5日 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院臨床研究審査委員会承認

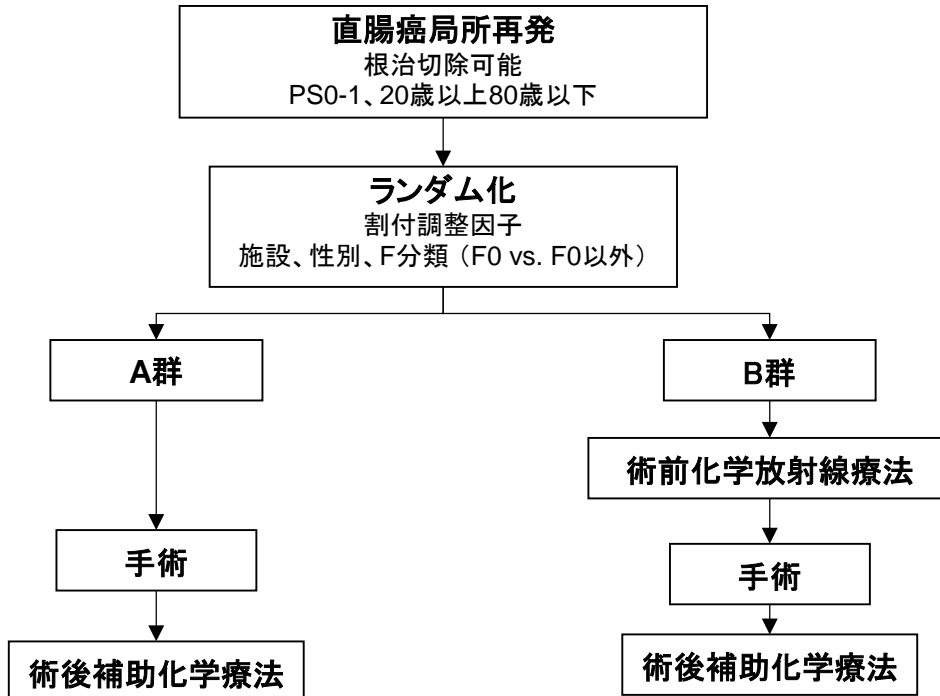
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。本プロトコールにおける研究代表医師は、JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「直腸癌局所再発に対する術前化学放射線療法の意義に関するランダム化比較第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「直腸癌局所再発に対する術前化学放射線療法に関するランダム化比較試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

切除可能直腸癌局所再発患者を対象に、標準治療である手術＋術後補助化学療法に対する、術前化学放射線療法(術前 CRT)＋手術＋術後補助化学療法の優越性を検証する。

Primary endpoint 無局所再発生存期間

Secondary endpoints 全生存期間、無再発生存期間、局所再発割合、遠隔再発割合、術後の組織学的な R0 切除割合、術前 CRT の奏効割合(B 群のみ)、組織学的完全奏効(pCR)割合(B 群のみ)、プロトコール治療完遂(全治療)割合、有害事象(有害反応)発生割合、術後 QOL(TOI-PFC)

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

- 初発直腸癌の切除時の摘出標本または初発直腸癌治療前の術前内視鏡検査時の生検標本にて、組織学的に直腸原発の腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌、髓様癌)または腺扁平上皮癌と診断されている。
- 初発直腸癌の腫瘍の主占居部位が RS、Ra、Rb、P のいずれかである。
- 初発直腸癌に対して以下の①～③のいずれかにより、組織学的に R0/1 切除または ER0/1 切除と判定されている。初回治療時の術後補助化学療法の有無やレジメンは問わない。
 - 直腸切除術(リンパ節郭清の有無は問わない)
 - 局所切除術
 - 内視鏡的切除術
- 初発直腸癌に対する初回治療時もしくは初回治療後に遠隔転移を有していた場合は、脳転移を除く遠隔転移に対する根治的外科的切除もしくは脳転移に対する根治的放射線照射が行われており、根治的治療の最終治療日から 24 週(168 日)以上経過している。
- 初発直腸癌に対する治療後に、以下の①～③のいずれかにて局所再発と診断されている。なお、局所再発日は以下で用いられた検査のうち、最終検査日とする。腫瘍マーカーの上昇、臨床症状のみで再発

を疑う場合は局所再発としない。直腸癌以外の重複がんの既往がある場合は、臨床経過または組織学的診断により、直腸癌の再発か否かを判断する。

- ① 再発病変の組織学的診断がされている。
 - ② 造影 CT^{*}、造影 MRI^{*}、PET(または PET/CT)の 2 つ以上で局所再発と診断されている。
 - ③ 造影 CT^{*}、造影 MRI^{*}、PET(または PET/CT)の 1 つ以上で病変の経時的な増大が認められる。
※ ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT や造影 MRI が不可能な場合は単純 CT や単純 MRI を許容する。また、ペースメーカーや閉所恐怖症などで MRI が不可能な場合は CT のみでの評価を許容する。
- 6) 登録前の腹部・骨盤造影 CT^{*}と骨盤造影 MRI^{*}のいずれにおいても再発病変の主座が骨盤内にあると診断されている。複数の再発病変があってもよい。骨盤内に主座があれば再発病変が骨盤外へ連続的に進展していてもよい。鼠径リンパ節は骨盤外とする。
※ ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT や造影 MRI が不可能な場合は単純 CT や単純 MRI を許容する。また、ペースメーカーや閉所恐怖症などで MRI が不可能な場合は CT のみでの評価を許容する。
- 7) 局所再発病変が以下のいずれにも該当しない。
- ① 内視鏡的切除が可能と判断される
 - ② 腸管内再発の場合、造影 CT、造影 MRI、PET(または PET/CT)から腫瘍最深部が腸管固有筋層までに留まると診断されている。
 - ③ 孤立性の卵巢転移再発である(他の骨盤内再発病変から連続した卵巢病変は適格とする)。
 - ④ 総腸骨リンパ節単独の再発である(内腸骨中樞/末梢リンパ節や外腸骨リンパ節からの連続病変であれば適格とする)
- 8) 局所再発病変が肉眼的に根治的切除が可能と判断される。すなわち以下の①～④をすべて満たす。
- ① 胸部 CT(単純または造影)、腹部・骨盤造影 CT^{*}で遠隔転移を認めない。大腸癌取扱い規約第 9 版における領域リンパ節以外のリンパ節転移は遠隔転移とする。
 - ② eCRM^{*}(estimated CRM) > 0 mm と判定される。ただし、体外に露出した腫瘍は露出した部分の eCRM = 0 mm の場合や、明らかにリンパ節再発と判断され、リンパ節と骨との eCRM = 0 mm の場合でもよい。
※ CRM とは、「手術時の剥離面から癌細胞までの距離が最も短い部分の距離」を指し、eCRM は、「画像上で測定される CRM」を指す。eCRM は骨盤造影 MRI で評価し、MRI での判断が困難な場合は腹部・骨盤造影 CT での評価を許容する。
 - ③ 下肢の切断を必要としない。
 - ④ 両側第 1 仙骨神経を温存できる。
- 9) 直腸癌局所再発に対する外科的切除の既往がない。
- 10) 他のがん種に対する治療も含めて、骨盤内への放射線治療の既往がない(骨盤外への照射の既往はあってもよい)。
- 11) 他のがん種に対する治療も含めて、全身薬物療法の既往がある場合は、最終治療日から 14 日以上経過している。
- 12) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳以下である。
- 13) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)
- 14) 測定可能病変の有無は問わない。
- 15) 通常食の経口摂取が可能であり、経口薬の内服ができる。
- 16) 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 ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 17) 開腹手術、もしくは腹腔鏡補助下手術を予定している。

18) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群:手術+術後補助化学療法

手術

術後補助化学療法

オキサリプラチン開始規準を満たす:CAPOX 療法(8コース)または mFOLFOX6 療法(12コース)

オキサリプラチン開始規準を満たさない:カペシタビン療法(8コース)または 5-FU+I-LV 療法(12コース)

B 群:術前 CRT+手術+術後補助化学療法

術前 CRT:カペシタビン+放射線療法

カペシタビン:1日2回朝夕食後

体表面積	1日投与量	1回量	投与数	
			朝	朝
1.31 m ² 未満	1,800 mg	900 mg	300 mg×3錠	300 mg×3錠
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	2,400 mg	1,200 mg	300 mg×4錠	300 mg×4錠
1.64 m ² 以上	3,000 mg	1,500 mg	300 mg×5錠	300 mg×5錠

放射線療法

1回 1.8 Gy、1日1回、週5日、計28回、総線量 50.4 Gy。総治療期間 38日間、許容総治療期間 63日。

手術

術後補助化学療法

オキサリプラチン開始規準を満たす:CAPOX 療法(8コース)または mFOLFOX6 療法(12コース)

オキサリプラチン開始規準を満たさない:カペシタビン療法(8コース)または 5-FU+I-LV 療法(12コース)

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:110人

予定登録期間:6年。追跡期間:登録終了後3年。解析期間:1年。総研究期間:10年。

臨床研究の開始予定日 2019年8月1日

臨床研究の終了予定日 2029年7月31日

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、CRF入力など:JCOG データセンター(16.17.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG 運営事務局/JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.14.)