

ME 単独群に割り付けられた場合、外科的切除術は終了しているため、切除範囲判定のための写真撮影を行う。撮影部位は「7.3.4リンパ節郭清終了後の写真撮影」に従い、最低3枚撮影する。写真撮影後、術者が最適と判断する外科的再建術式を行い、手術を終了する。

図 4:リンパ節の図示

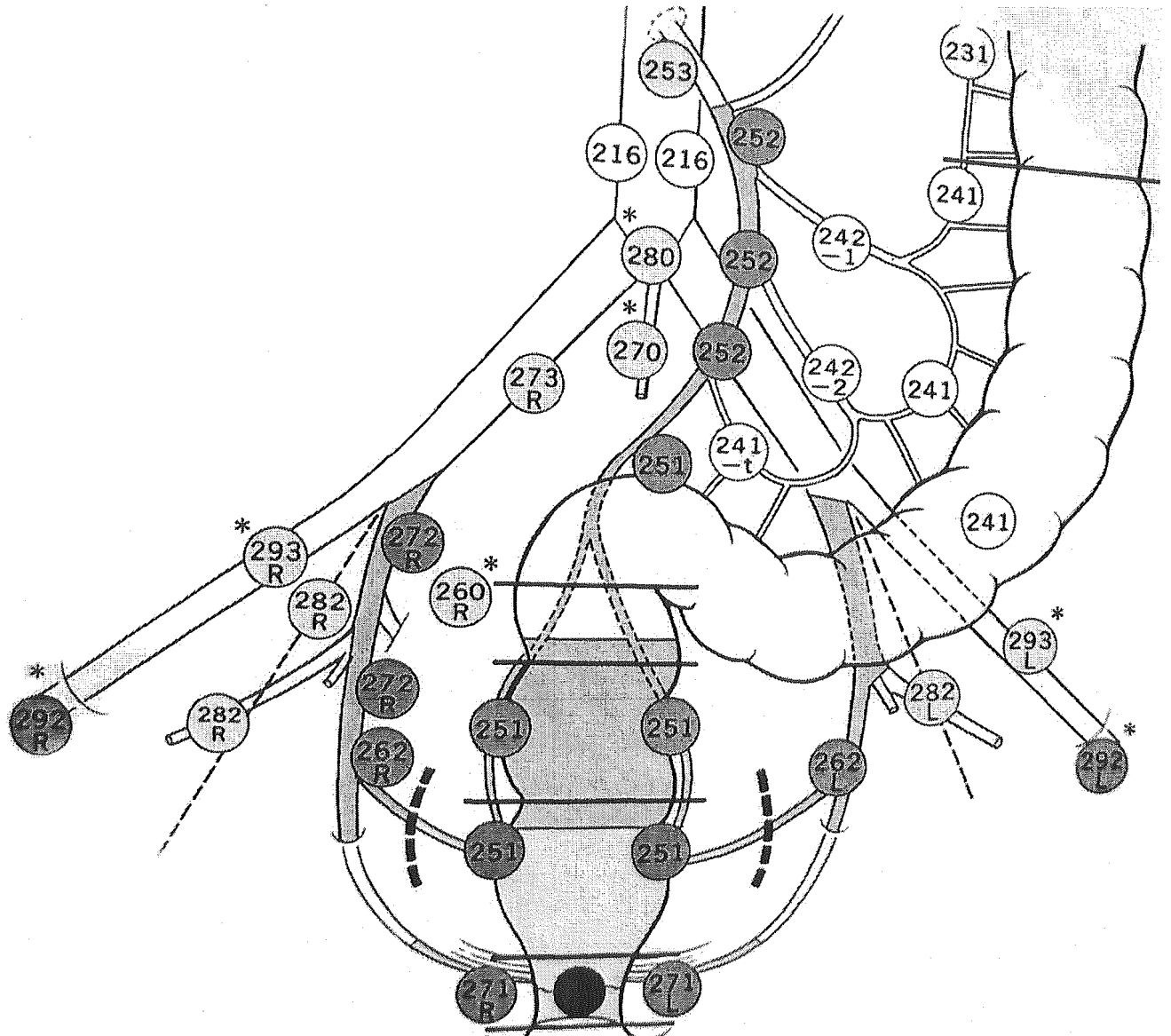
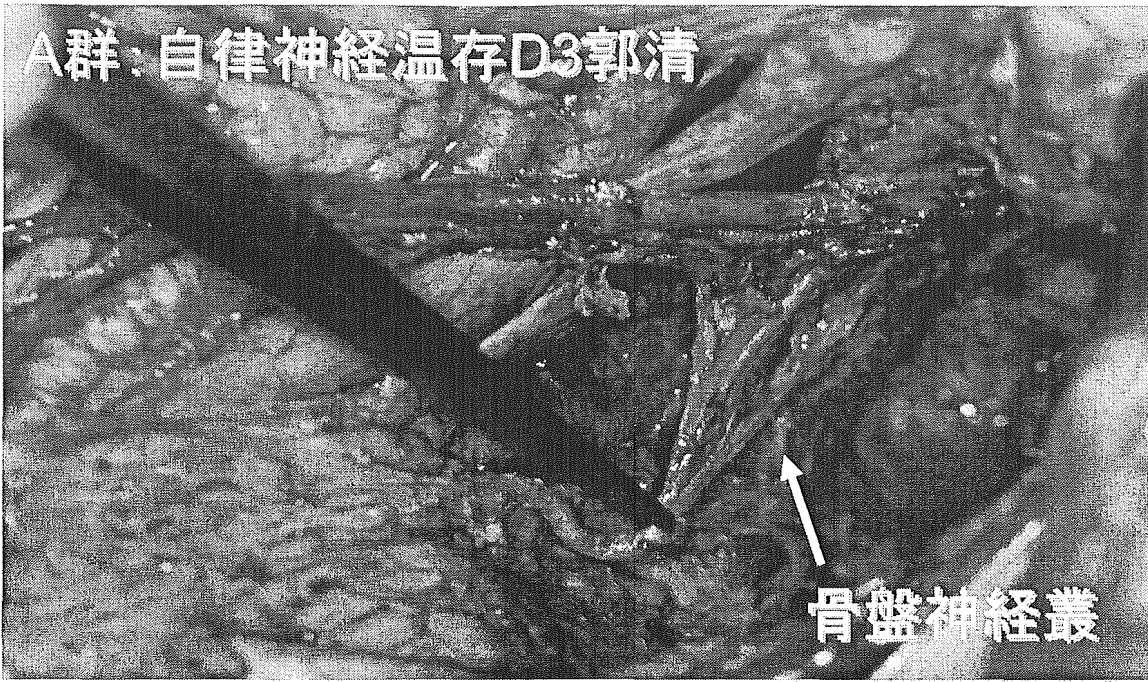


表 9:リンパ節の番号表示

図 5: 自律神経温存 D3 郭清(上)と mesorectal excision(下)の術中写真。

	腸管傍リンパ節	中間リンパ節	主リンパ節
下腸間膜動脈系			
S 状結腸動脈			
第1	241-1(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	242-1(第1S 状結腸リンパ節)	253(下腸間膜根リンパ節)
第2	241-2(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	242-2(第2S 状結腸リンパ節)	
最下 S 状結腸動脈	241-t(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	252(下腸間膜幹リンパ節)	
上直腸動脈	251(直腸傍リンパ節)		
腸骨動脈系			
中直腸動脈	251(直腸傍リンパ節)	262(R・L)(中直腸根リンパ節)	
内腸骨動脈		272(R・L)(内腸骨リンパ節)	
総腸骨動脈			273(R・L)(総腸骨リンパ節)
閉鎖動脈			282(R・L)(閉鎖リンパ節)
下直腸動脈	271(R・L)(下直腸リンパ節)		

A群：自律神経温存D3郭清



B群：Mesorectal Excision



7.3.4. 手術の妥当性の中央判定の為の写真撮影

割付けられた術式が正確に行われていることを中央判定にて確認するために、術野および切除標本の写真撮影を行う。

撮影は通常の(フィルムを使う)カメラもしくはデジタルカメラで行う。ポラロイドカメラは不可とする。

1) 撮影時期

術野

A 群(神経温存 D3 郭清群): 神経温存 D3 郭清終了後、外科的再建術前。

B 群(ME 単独群): 登録後、外科的再建術前。

切除標本

A・B 群共通: 腫瘍切除後、検体処理前

2) 撮影部位(撮影枚数)

A・B 群共通:

術野

① 下腸間膜根部から内外腸骨動脈分岐部までの範囲を腹側から撮影し、上方郭清の程度を記録する。(最低 1 枚)

② 左・右両側の内外腸骨動脈分岐部から拳筋上腔までの範囲を撮影し、左右の自律神経の温存程度と右側方骨盤リンパ節郭清の程度を記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

切除標本

③ 原発巣を含む腸管を、摘出されたままの形で、前方および後方から記録する。(最低、前方・後方 1 枚ずつ合計 2 枚)

A 群のみ追加:

術野

④ 臓器を圧排していない状態で、左右両側の自律神経の温存程度と内腸骨血管内側の郭清状態を記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

⑤ 自律神経と内腸骨血管腹側分枝を内側に圧排し左右の閉鎖腔内の様子を記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

切除標本

⑥ 側方郭清によって得られたリンパ節を、摘出されたままの形で一塊として前方より記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

合計撮影枚数(最低枚数)は A 群:11 枚 B 群:5 枚となる。

A 群での写真撮影の際には、主要血管(外腸骨動静脈、臍動脈索)、尿管、神経(下腹神経)にテーピングを行う。

図 6 に自律神経温存 D3 郭清後の、図 7 に ME 後の必要撮影部位を示す。

術野については、実際の術野の写真で示す。切除標本は模式図を用いた。⑥のリンパ節塊については省略する。

3) 写真の裏の記載項目

それぞれの写真の裏に以下の項目を記載する。例) ②・右側、症例番号〇〇番、A 群

- ・ 撮影部位: 上記の①～⑥の番号+ 左・右側(①・③の場合は左右は不要)
- ・ 症例登録番号: カルテ番号・イニシャルなど、個人が特定出来る情報は記載しない。
- ・ 割当て群: A 群、B 群のどちらか。

4) 写真の送付

撮影した術中写真は各部位につき 2 部ずつ手札版の大きさにプリントし、1 枚はカルテに保存し、もう 1 枚を手術終了後 2 週間以内に研究事務局に郵送にて送付する。

送付先: 藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線: 2284, PHS: 7089)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: sfujita@ncc.go.jp

5) 写真が送付されて来なかった場合の対応

研究事務局は、登録後 2 週間が経過しても写真が郵送されてこない場合は、参加施設に電話連絡し実際に写真が撮影されたかどうかの問い合わせを行う。

電話連絡先は以下の通り。

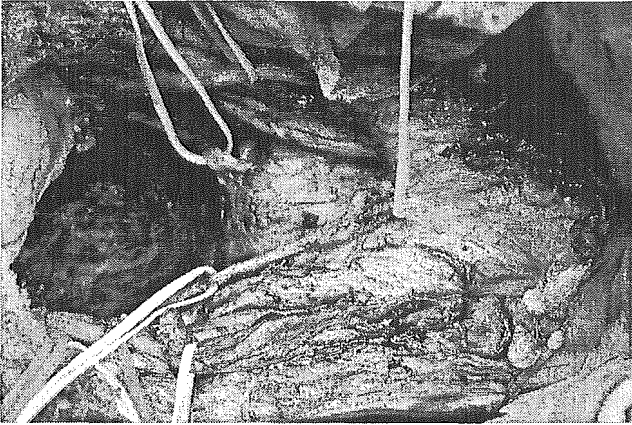
- ・施設 CRC がいる施設: CRC
- ・施設 CRC がいない施設: 担当医

研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されているが、郵送していなかった場合、担当医または CRC に対して、すみやかに写真を郵送することを依頼する。

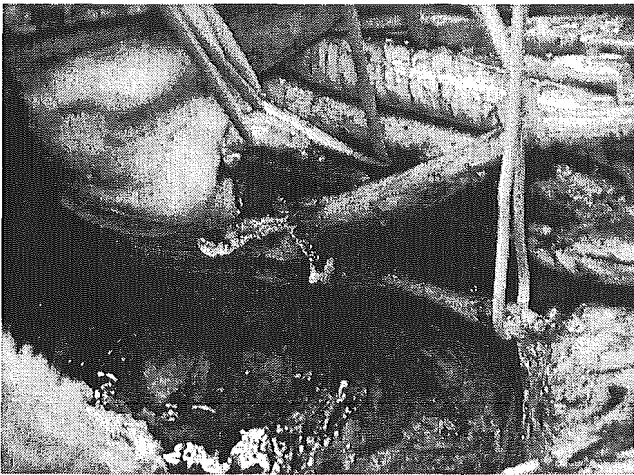
研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されていないことが確認された場合には、その患者に関して「手術の妥当性に関する中央判定」が不可能となったことを担当医または CRC に通知する。

図6 A群: 神経温存後の必要撮影部位。

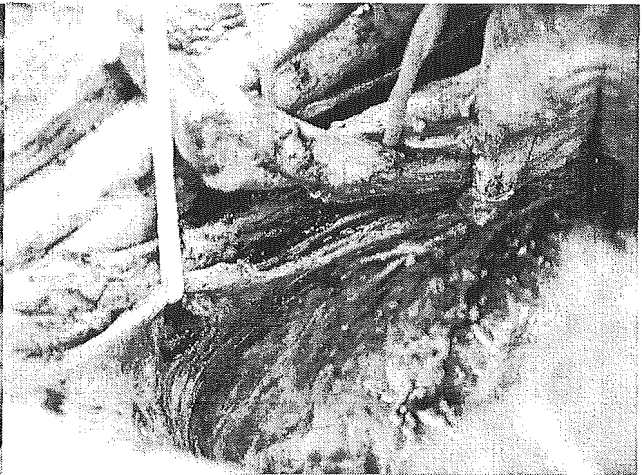
①上方郭清の程度(1枚)



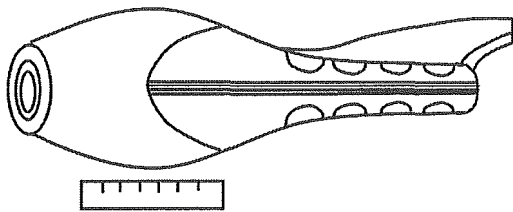
②自律神経の温存程度: 右(1枚)



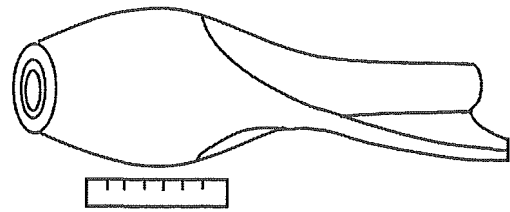
②自律神経の温存程度: 左(1枚)



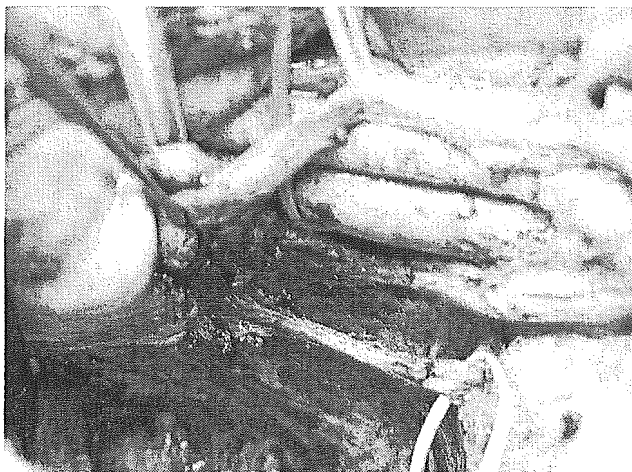
③原発巣: 前方(1枚)



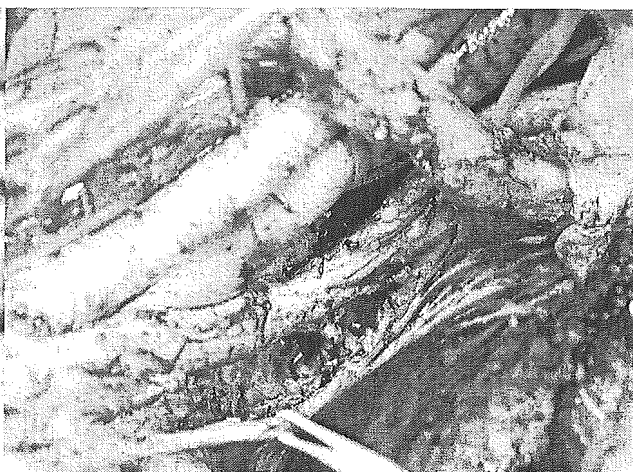
③原発巣: 後方(1枚)



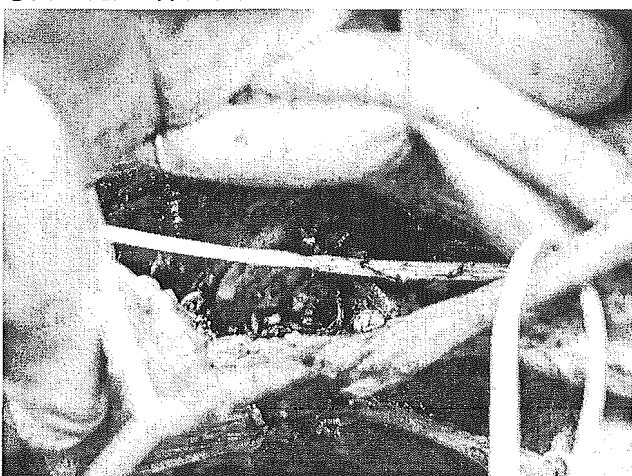
④内腸骨血管内側の郭清程度:右(1枚)



④内腸骨血管内側の郭清程度:左(1枚)



⑤閉鎖腔内:右(1枚)



⑤閉鎖腔内:左(1枚)

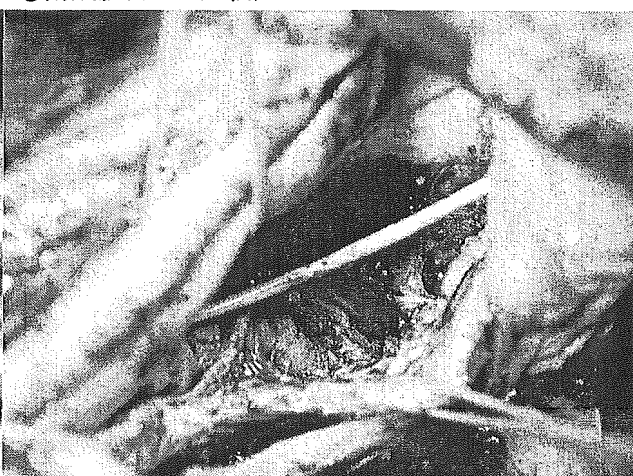


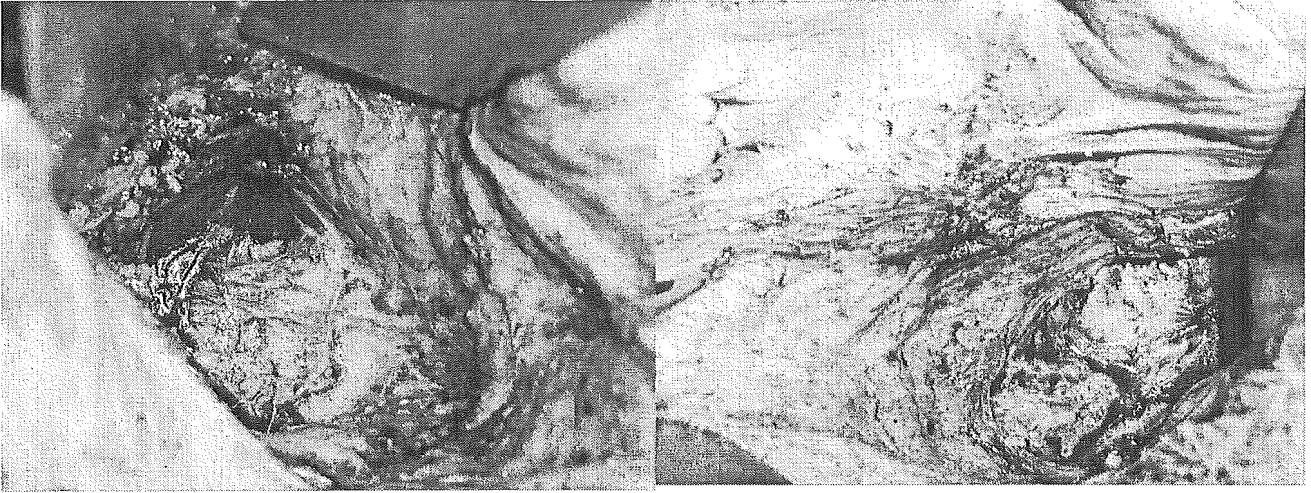
図7 ME後の必要撮影部位。

①上方郭清の程度(1枚)



②自律神経の温存程度:右(1枚)

②自律神経の温存程度:左(1枚)



③原発巣:A群と同じなので省略。

7.3.5. 外科的再建術式および閉腹までのその他の処置について

「A 群: 神経温存 D3 群」では神経温存 D3 郭清終了後、「B 群: ME 単独群」では登録後に外科的再建術を行う。同一施設における外科的再建術の術式は、各施設の方針に基づき両群間にて同じ外科的再建術を行う。すなわち、肛門括約筋温存術を行うか直腸切断術を行うかは、腫瘍の深達度および肛門縁からの距離等により決定する。ハルトマン手術を行うか否かは患者の全身状態および腸管の状態等に基づき決定する。

また、以下の処置を行う場合も、同一施設においては、施設の方針に基づき両群間で同じ方法を用いる。

- ・ 吻合を行う際に、腫瘍下縁を clamp した後 clamp より尾側の腸管の洗浄を行う場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法、吻合に要する各種術式の選択。
- ・ 術中に spillage が起こった時に、汚染された術野を洗浄する場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法など。
- ・ 外科的再建術後に腹腔内洗浄を行う場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法など。
- ・ 閉腹前にドレーンを挿入する場合。挿入するドレーンの種類、数、挿入経路、先端の位置など。
- ・ 閉腹を行う場合。用いる糸の種類、数、縫合法、創の消毒法など。

7.3.6. 手術療法の治療変更規準

以下のいずれかの場合、以下のようにプロトコール治療を変更する。

A 群のみ

- ① 術中の合併症(出血、ショック、全身状態の悪化、等)のため側方骨盤リンパ節郭清(側方 D3 郭清)の遂行が不可能になった場合、まず、合併症の治療(止血、輸血、ショックの治療、全身状態の改善、等)を行い、その後可能であれば側方骨盤リンパ節郭清を続行する。合併症がコントロールされても、同側の側方骨盤リンパ節郭清の続行が不可能であれば、対側のみ行う。両側とも不可能であれば、必要な処置(外科的再建術、等)を行い手術終了する。

上記の理由により側方骨盤リンパ節郭清が施行されなくてもプロトコール治療中止とはしない。

- ② 側方骨盤リンパ節郭清中に転移陽性と疑われるリンパ節を認めたときには、同側の自律神経を切除し側方郭清を徹底する。さらに可能であれば同側の内腸骨血管合併切除を行い、プロトコール治療中止とはしない。
- ①②いずれの場合でも、プロトコール治療に従い、術後病理所見にて p-stagell であれば手術療法完了時点でプロトコール治療完了とし、p-stagelll であれば術後補助化学療法を行う。

7.3.7. 手術療法の治療変更に関する相談

手術療法の治療変更に関する問い合わせ先:

研究事務局: 藤田 伸、赤須 孝之

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (藤田[内線: 2284、PHS: 7089] 赤須[内線: 2314、PHS: 7003])

FAX: 03-3542-3815

E-mail: 藤田: sfujita@ncc.go.jp 赤須: takasu@ncc.go.jp

7.3.8. 周術期管理について

同一施設においては、施設の所定の方法に従い、両群間で同じ周術期管理を行う。

周術期管理: 術前腸内清掃の時期・方法・使用薬剤、感染予防のための抗生剤の使用時期・使用方法・使用薬剤、術後の鎮痛剤の使用時期・方法、周術期の輸液・栄養管理、創の管理方法、ドレーンの管理方法、術後の食事再開の時期・方法、等。

7.4. 術後補助化学療法

切除標本の病理組織学的検索の結果、pathological stage III、すなわち、リンパ節転移陽性と診断された場合、術後補助化学療法開始規準を満たす事を確認し、5-FU+I-LV 療法を開始する。

5-FU+I-LV 療法

手術後、9 週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを 8 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与法	投与日
5FU	500 mg/m ²	bolus iv	day1, 8, 15, 22, 29, 36
I-LV	250 mg/m ²	2hr div	day1, 8, 15, 22, 29, 36

- 1) 術後補助化学療法開始前 1 週間以内の最新の体重を用いて、担当医自身が投与量の計算を行う。
- 2) 体表面積から計算された投与量は、5FU は 50 mg (1 ml) 単位で切り捨て、I-LV は 25 mg 単位で切り捨てる。
- 3) 術後補助化学療法開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。
- 4) I-LV 250mg/m²を 2 時間点滴静脈内投与し、I-LV 点滴開始 1 時間後に 5-FU 500mg/m²を静脈内投与する。
- 5) 5-FU の投与方法については、以下のいずれかの方法を施設毎に選択する。
 - ・ i) 短時間急速静注：5-FU 原液を注射器に入れ、側管から急速注射する
 - ・ ii) 短時間点滴： 生食 50ml に規定量の 5-FU を混じる。全開で滴下し 10 分以内に投与終了する

7.4.1. 術後補助化学療法開始規準

以下のすべてを満たすことを確認し、術後 9 週間以内(手術日を day 0 として起算し、day 63 当日まで)に術後補助化学療法を開始する。

術後 9 週間以内に投与を開始できなかった場合はプロトコール治療中止とする。

- 1) 術後の病理組織学検査の結果、p-stageIII である。
- 2) 術後補助化学療法開始投与日の Performance status: ECOG が 0,1 のいずれか。
- 3) 以下のすべてをみたく(術後補助化学療法開始日前 14 日以内の最新の検査値。投与開始日の 2 週間前の同一曜日は可)。
 - i) 白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$
 - ii) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - iii) T.Bil $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$
 - iv) GOT $\leq 100 \text{ IU/l}$
 - v) GPT $\leq 100 \text{ IU/l}$
 - vi) Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 4) 以下の合併症を有さない。
 - i) インスリン治療中、もしくはコントロール不良の糖尿病。
 - ii) コントロール不良の高血圧症。
 - iii) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫。
- 5) GOT, GPT, T.Bil, 便秘、脱毛を除く非血液毒性がすべて grade 1 以下。

7.4.2. 補助化学療法変更規準

以下、変更規準に関しては次の用語を用いる

延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

① 用量レベル

用量レベル	薬剤	用量
全量	5FU	500 mg/m ²
	I-LV	250 mg/m ²
-1レベル	5FU	400 mg/m ²
	I-LV	250 mg/m ²

*註:-1レベルを最小用量とし、これより減量を必要とする場合にはプロトコール治療中止とする。

② 投与可能・延期規定

各コースの各投与日までに(第1コースの初回投与日を除く)投与可能条件のすべてを満たすことを確認し薬剤の投与を行う。

投与可能条件を満たさない場合は、投与可能条件をすべて満たすまで薬剤の投与を延期する。

投与予定日より15日以内に投与できない場合はプロトコール治療中止とする(第1コースの初回投与日は除く)。

投与可能条件:

- 1) 投与予定日もしくは、投与予定日前3日以内の最新の検査値で、以下の条件をすべて満たす。
ただし、投与予定日に生化学検査の結果が確認出来ない場合、投与予定日前1週間以内の最新の検査値で代用しても良い
 - i) WBC \geq 3,000/mm³
 - ii) PLT \geq 100,000/mm³
 - iii) GOT \leq 100IU/l
 - iv) GPT \leq 100IU/l
 - v) T.Bil \leq 2.0mg/dl
- 2) 投与予定日に GOT, GPT, T.Bil, 便秘, 脱毛を除く非血液毒性がすべて grade 1 以下である。
- 3) 前コースの6回目投与日より第2, 3コース開始日(day 1)までに、21日以上経過している。
- 4) 担当医が投与可能と判断する。(投与困難と判断した場合は、理由についてCRFに記載する。)

③ 減量規定

各コース内のどの時点においても、以下のいずれかに該当した場合、投与可能条件をすべて満たすまで回復した後に-1レベルに減量して薬剤を投与する。-1レベルに減量した後は、毒性が回復しても再増量は行わない。
-1レベルの投与で、更に減量が必要となった場合はプロトコール治療を中止とする。

- 1) WBC $<$ 1,000/mm³ がみられた場合
- 2) PLT $<$ 25,000/mm³ がみられた場合
- 3) Grade 3 の非血液毒性がみられた場合
(Grade 4 の非血液毒性が見られた場合はプロトコール治療中止)
- 4) 投与可能条件を満たさず投与を延期した期間が9日以上・15日以内の場合

7.4.3. 化学療法の治療変更に関する相談

治療変更規準に関する問い合わせ先

補助化学療法研究事務局: 島田安博、濱口哲弥

国立がんセンター中央病院 消化器内科

TEL: 03-3542-2511、(PHS: 島田 7056、濱口 7375)

FAX: 03-3542-3587

7.5. 併用療法・支持療法

7.5.1. 手術療法

併用療法・支持療法については規定せず各施設の規準に基づき行うが、患者の全身状態及び腸管の状態などに基づき決定し、郭清術式の違いによって決定してはならない。

7.5.2. 化学療法

推奨される併用療法・支持療法

・重篤な下痢に対して止痢剤及び輸液を適宜使用し症状の重篤化を防止するよう努める。

許容される併用療法・支持療法

- ① 悪心・嘔吐に対して、5HT₃拮抗剤、Dexamethasone (デカドロンにて8mg)などの予防投与。
- ② 好中球減少時の発熱に対する対処
 - 1) 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$)に 38℃以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
 - 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
 - 3) 好中球数(特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
 - 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
 - 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3～5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
 - 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注)抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34:730-751, 2002)などを参考とする。

- ③ G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防投与は行わない。

開始時期	・好中球 1000 /mm ³ 未満で発熱(原則として38度以上)が見られた時点 ・好中球 500 /mm ³ が観察された時点 ・前コースで好中球 1000 /mm ³ 未満で発熱(原則として38度以上)が見られた場合や、好中球 500 /mm ³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 /mm ³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	フィルグラスチム:50μg/m ² を1日1回皮下注、または100μg/m ² を1日1回静脈投与 ナルグラスチム:1μg/kgを1日1回皮下注、または2μg/kgを1日1回静脈投与 レノグラスチム:2μg/kgを1日1回皮下注、または5μg/kgを1日1回静脈投与
中止時期	・好中球が最低値を示す時期を経過後5000 /mm ³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が2000 /mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

許容されない併用療法・支持療法

5-FU およびI-LV 以外の抗癌剤、BRM (:biological response modifier)療法{免疫賦活療法、モノクローナル抗体など}、放射線治療は併用しない。

7.6. 後治療

プロトコール治療完了後は、再発を認めるまで無治療で観察する。
プロトコール治療中止後の治療、および完了後に再発した場合の以降の治療は規定しない。

8. 予期される有害反応

8.1. 有害事象／有害反応の評価

有害事象／有害反応の評価には NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版—第 2 版⁷⁾ および術中・術後合併症規準 JCOG 版を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0～4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「grade 5」とすることとなっているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade 5」とせず、「grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において grade 5 とするかどうかが決定される)

「9.2.術中・術後の評価項目」、「9.3.術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の有害事象については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と grade およびその grade の発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。薬剤別の予期される薬物有害反応については「3.薬剤情報」参照。

8.2.1. 手術療法により予期される有害反応・手術合併症

1) 術中合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、神経学(神経障害)、肺(低酸素血症)、泌尿器(膀胱・尿管損傷、尿管閉塞)

2) 術後早期合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、皮膚(創傷—感染性、創傷—非感染性)、消化管系(食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、腸管瘻、直腸瘻、肛門瘻、イレウス、悪心、嘔吐)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、感染(カテーテル感染、発熱性好中球減少、好中球減少を伴わない感染)、リンパ管系(浮腫)、神経学(錯乱、不眠症、気分変動、神経障害)、疼痛(腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛)、肺(低酸素血症)、泌尿器(尿管閉塞、頻尿、残尿・尿閉)、性機能(勃起障害、性欲低下)

3) 術後晩期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管瘻、直腸瘻、肛門瘻、イレウス)、リンパ管系(浮腫)、神経学(神経障害)、泌尿器(頻尿、残尿・尿閉)、性機能(勃起障害、性欲低下)

8.2.2. 術後補助化学療法によって予期される有害反応

- ・消化器毒性:口内炎、食道咽頭炎、下痢、食欲不振、悪心、消化管出血、嘔吐
- ・骨髄抑制:白血球減少、血小板減少、貧血
- ・皮膚:皮膚の色素沈着、爪の変化、脱毛、皮膚炎
- ・神経毒性:小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調)、見当識障害、錯乱、多幸感、頭痛、調和運動と平衡性の不良、感覚異常、嗅覚・味覚障害など
- ・眼の異常(刺激、乾燥、流涙、視覚変化、羞明、眼振)、
- ・衰弱、疲労感
- ・鼻血
- ・血栓静脈炎
- ・狭心症、心筋虚血。

日本で行われた進行性胃癌および大腸癌に対する5FU+LVの第II 相試験⁸⁾では、副作用総出現率が88.4%であり、主な副作用は下痢(47.6%)、食欲不振(47.6%)、悪心・嘔吐(46.1%)、白血球減少(60.7%)、血色素減少(40.5%)、総蛋白低下(14.5%)であった。なお、重大な副作用として、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、白質脳症、重篤な口内炎、手足症候群、劇症肝炎などの重篤な肝障害が報告されている。

以下に、本プロトコール同様の投与方法で行われた NSABP C-04 での有害反応データを掲載する。

Hematological			Non-hematological		
Leukopenia	n=403			n=406	
Any	58	14	Diarrhea		
Grade 3/4	1	<1	Any	271	67
Neutropenia			Severe	86	21
Any	52	13	Stomatitis/mucositis		
Grade 3/4	3	1	Any	97	24
Febrile neutropenia	n=406		Severe	6	1
No	406	100	Nausea/vomiting		
Yes	0	0	Any	67	67
Thrombocytopenia			Severe	13	13
Any	84	21	Fever and infection in the same course		
Grade 3/4	0	0	Any	95	95
Anemia			Severe	5	3
Any	333	83	Hand-foot syndrome		
Grade 3/4	13	3	Any	7	2
			Severe	0	0

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目(全登録例)

9.1.1. 登録前の評価項目

患者背景

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態:PS (ECOG)、身長、体重
- 4) 国際勃起機能スコア(IIEF5)⁷²(付表)(男性患者のみ)

理学的所見、臨床血液検査および心電図:登録前2週間(14日)以内

- 1) 末梢血算:RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画
- 2) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 4) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 5) 24時間クレアチニンクリアランス(体表面積補正なし)
- 6) 12誘導心電図
- 7) 呼吸機能検査

腫瘍の評価

- 1) 術中腹腔内の視触診所見での、腫瘍局在部位、臨床病期、mesorectum 外の転移・浸潤の有無
- 2) 胸部CT、腹部CT
- 3) 骨盤CT(スライス幅5mm以下)またはMRI(スライス幅5mm以下)
注)CTは可能な限りヘリカルCTを用いる。
- 4) 経直腸超音波検査またはMRI(スライス幅5mm以下)
- 5) 注腸二重造影検査
- 6) 大腸内視鏡検査

9.2. 術中・術後の評価項目(全登録例)

9.2.1. 手術の評価項目

手術時間、出血量、術式、再建法、合併切除臓器
腫瘍主占居部位、腫瘍下端から肛門縁までの距離、壁在部位
腫瘍径、近位断端、遠位断端
壁深達度、リンパ節転移(有無・個数)
郭清リンパ節

9.2.2. 病理所見

組織学的深達度、
腹膜播種性転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、肝転移、肝以外の遠隔臓器転移
組織学的リンパ節転移
組織学的切除近位断端、組織学的切除遠位断端
原発巣の主な組織型
総合的根治度、組織学的病期

9.2.3. 手術中の安全性評価

術中合併症:開腹開始より手術終了(閉腹)まで。

出血:手術に関連する出血
心血管系(一般):血栓症/塞栓症、
腎/泌尿生殖器:手術・処置による膀胱及び/又は尿管の損傷
その他の致命的な合併症

9.2.4. 手術療法終了後の安全性評価

術後早期合併症:手術終了後より術後初回退院まで

全身状態:発熱
 縫合不全(消化器系)、骨盤内膿瘍
 皮膚:創傷-感染性
 出血:メレナ/消化管出血、
 心血管系(一般):血栓症/塞栓症
 消化管系:直腸/肛門瘻、腸管瘻
 機械的イレウス
 腎/泌尿生殖系:頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉、尿管閉塞
 感染:好中球減少を伴わない感染

術後晩期合併症:術後初回退院よりより6ヶ月毎に術後5年まで。

消化管系:便秘、下痢
 リンパ管系:リンパ管系
 腎/泌尿生殖系:頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉、尿管閉塞
 性/生殖機能:勃起障害、性欲
 機械的イレウス

9.2.5. 手術療法終了後に必要に応じて行う評価項目:術後6ヶ月以内

腫瘍口側大腸の注腸または大腸内視鏡検査
 術前検査が全大腸にわたって十分に実施できなかった場合には必須とする。

9.2.6. 手術療法終了後の有効性評価

手術終了後10から14日の間(手術日をday 0として起算し、day 10-14)

以下に示す手順にて残尿測定を行う。

残尿測定の方法

施行時期・回数

手術日をday 0として起算しday10-14の間に3回以上。3回を1日で行っても良い。

方法

自排尿による排尿量を測定後、導尿にて残尿量を測定する。

尿量の測定は10ml以下のメモリ付きの尿量測定用コップを用いる。

排尿量と残尿量の合計が150ml以下の場合、残尿測定失敗とし1回とはカウントしない。

手術終了後より、4~6週間(術後補助化学療法施行例は省略)

末梢血算:WBC,RBC,Hb,Ht,Platelet,WBC分画

血液生化学検査:T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

術後2年間は4ヶ月毎、3年以降は6ヶ月毎

画像検査:胸部CT、腹部CT、骨盤CT(ヘリカルCT、スライス幅5mm以下)またはMRI(スライス幅5mm以下)

末梢血算:WBC,RBC,Hb,Ht,Platelet,WBC分画

血液生化学検査:T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

9.3. 術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目(全術後化学療法治療例)

9.3.1. 術後補助化学療法開始前の評価項目(投与開始日から14日以内)

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算:RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC分画
- 3) 生化学検査:T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP
- 4) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

9.3.2. 化学療法期間中の安全性評価項目**週1回評価**

注)前コースが延期・減量がなくスケジュール通りに投与可能であった場合、次コースは2週間毎でもよい。

自他覚所見:発熱(好中球減少がない場合)、手足皮膚反応、色素異常、食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐、発熱性好中球減少、G3-4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染、神経障害-運動性、PS

末梢血算:RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画

生化学検査:T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

9.3.3. 化学療法期間中に必要に応じて実施する安全性評価項目

神経毒性(小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調))、心/循環器系:狭心症、心筋虚血に関する必要な検査。

9.3.4. 化学療法終了後の安全性評価

最終投与日より4週間後に行う。

自他覚所見:発熱(好中球減少がない場合)、手足皮膚反応、色素異常、食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐、発熱性好中球減少、G3-4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染、神経障害-運動性、PS

末梢血算:Hb, WBC, Platelet, WBC 分画

生化学検査:T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

腫瘍マーカー:CEA, CA19-9

9.3.5. 化学療法期間中の有効性評価

術後4ヶ月(16週)後より4ヶ月毎(16週毎)(術後補助化学療法開始後16週毎)

画像検査:胸部CT、腹部CT、骨盤CT(ヘリカルCT、スライス幅5mm以下)またはMRI(スライス幅5mm以下)

腫瘍マーカー:CEA, CA19-9

9.4. 国際勃起機能スコア(International Index of Erectile Function5: IIEF5)(男性のみ)**1) 調査実施時期**

調査は以下の2時点において行う。

- i) 登録前:JCOG0212参加の同意取得後、手術を開始する前までに行う。
- ii) 登録後1年:研究事務局から送付されるFAXに記載された調査予定日前後(予定日の前後4週間以内)に調査を行う。

2) 調査票

調査項目として国際勃起機能スコア(IIEF5)の計5項目を使用する。国際勃起機能スコア(IIEF5)を本計画書の付表Appendixに資料として添付する。登録前、手術後1年いずれの調査時期も同じ調査票を用いる。

- ・登録前の調査票はJCOG0212開始前にあらかじめ、各参加施設コーディネーター宛に10部程度を一括して郵送しておくので、それを各施設で保管し適宜使用する。
- ・登録後1年の調査票は、登録後11ヶ月を経過した時点で研究事務局が担当医もしくは施設コーディネーター宛に郵送する。この調査票には個人識別情報が使用されているため、研究事務局より指定された患者以外の調査には使用できない。
- ・調査票の入った返信用封筒には、患者が調査票記入後にそのまま投函できるように、あらかじめ研究事務局が切手を貼り、のりしろに両面テープを貼付しておく。

調査票への記入は患者自身が行い、返信用の封筒に封をして投函してもらう。ただし、患者が封をした後の調査票は担当医もしくは施設コーディネーターが受け取って投函しても構わない。また、視力低下で調査票が読めない場合や上肢欠損などの理由により文字の記入ができない場合は、担当医以外の第3者(患者の家族またはそれに代わる人)の音読や代筆を許容する。もし、調査票が手元に無い場合は、担当医もしくは

は施設コーディネーターは、本計画書末尾にある国際勃起機能スコア (IIEF5) をコピーして返信用封筒とともに患者に渡し、記入後に投函してもらう。返信用封筒が手元がない場合には、封筒に切手を貼り、研究事務局の宛名を記して患者に渡し、郵送してもらえるように患者に依頼する。

3) 調査対象

登録前: 全登録例のうちの全ての男性患者

登録後 1 年: 調査時点で生存しており、登録前調査が行われたすべての男性患者を、患者自身または家族が調査を拒否していないかぎり対象とする。

4) 調査方法

1) 登録前:

- i) 担当医または施設コーディネーターは、患者から JCOG02XX 参加の同意を取得した後、手術を開始するまでの間に、調査票を患者に渡し、記入・投函するように依頼する。
- ii) JCOG データセンターは、症例登録を受ける毎に、男性患者のみ、研究事務局へ症例登録を通知する FAX を送付する。FAX 内容には以下の項目を含む。
 - ・ 施設名、担当医名
 - ・ 登録番号、登録日、患者イニシャル、生年月日、術前調査の有無

2) 登録後 1 年:

- i) 研究事務局は、登録後 11 ヶ月が経過した時点で、参加施設宛に登録後 1 年の調査票を郵送で発送する。
郵送先は以下の通り。
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいる施設: CRC
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいない施設: 担当医
- ii) また、研究事務局は、調査票発送と同時に登録後 1 年の調査を依頼書を FAX で送付する。
郵送先は以下の通り。
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいる施設: CRC ならび担当医
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいない施設: 担当医
- iii) 担当医または CRC は、研究事務局から郵送されてきた登録後 1 年の調査票を一時保管し、調査依頼書に記載された調査予定日前後に、患者に調査票を渡して記入・投函するように依頼する。
- iv) 研究事務局は、調査依頼書に記載された登録後 1 年の調査予定日から 1 ヶ月経過してもなお調査票が郵送されてこない場合、電話連絡にて実際に調査が行われたかどうかを確認する。
電話連絡先は以下の通り。
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいる施設: CRC
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいない施設: 担当医

5) 国際勃起機能スコア (IIEF5) の調査欠損が疑われる場合の対応

研究事務局は、登録 1 年後の調査予定日から 1 ヶ月以上経過してもなお、調査票が郵送されて来ない場合に参加施設に電話連絡し、実際に調査が行われたかどうか問い合わせを行う。電話連絡先は以下の通り。

- ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいる施設: CRC
- ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいない施設: 担当医

研究事務局は電話連絡にて、患者はすでに調査票を受け取って記入を済ませているが、返信用封筒に入れて投函するのを忘れていた場合、担当医または CRC に対して、患者に調査票の投函を促すよう依頼する。

それ以外の理由でも、患者が国際勃起機能スコアの調査に参加する意志を持っていれば、研究事務局は調査が予定よりも遅延したことを把握した上で、担当医または CRC に対して調査を行うように依頼する。

研究事務局は、電話連絡において調査が行われる見込みがないと判断した場合には、国際勃起機能スコアを欠損として取り扱うことを担当医または CRC に通知する。

担当医または CRC は、国際勃起機能スコアが欠損した場合、JCOG データセンターから送付される CRF に欠損理由を記入する。

6) 調査の打ち切り

患者またはその家族から、調査中止の申し出があった場合は調査を中止する。それ以外の場合は予定通り調査を行うものとする。再発後のような場合でも、患者の全身状態から見て調査可能である場合には調査を行う。

9.5. スタディカレンダー

コース	登録前	術中	術後早期	術後化学療法前	1, 2, 3コース								化学療法終了後	追跡期間：術後晚期	
					1 9 17	2 10 18	3 11 19	4 12 20	5 13 21	6 14 22	7 15 23	8 16 24			
全身状態															
体重、PS	○			○	○										
臨床検査															
白血球、Hb、血小板	○		○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	○		
分画(好中球)	○		○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	○		術後2年 1/4ヶ月 術後3年 1/6ヶ月
生化学検査	○		○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	○		
CEA, CA19-9	○			○	*	*	*	*	*	*	*	*	○		
FBS	○														
CCr(24時間)	○														
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○														
安静時心電図	○														
呼吸機能検査	○														
放射線検査(効果判定)	○														
胸部X-P	○														
胸部CT	○				*	*	*	*	*	*	*	*			術後2年 1/4ヶ月 術後3年 1/6ヶ月
腹部CT/MR	○				*	*	*	*	*	*	*	*			
骨盤CT/MR	○				*	*	*	*	*	*	*	*			
経直腸エコー	○														
注腸2重造影	○														△
大腸内視鏡	○														△
病理組織学的検査			○												
残尿測定			○ [†]												
毒性評価															
自覚症状チェック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		術後2年 1/4ヶ月 術後3年 1/6ヶ月
他覚症状チェック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
HEF5	○														登録1年後に1回
神経毒性					△	△	△	△	△	△	△	△	△		
心/循環系毒性					△	△	△	△	△	△	△	△	△		
治療															
5FU					○	○	○	○	○	○					
I-LV					○	○	○	○	○	○					
記録用紙提出															
登録適格性確認票															
治療開始報告用紙															
治療経過記録用紙															
治療終了報告用紙															
効果判定記録用紙															
追跡調査用紙															

○:実施、●:1週間に1回以上実施、△:必要に応じて実施、*:術後4ヶ月(16週)より4ヶ月毎(16週毎)に行う、†:3回行う

網掛け内は術後補助化学療法を行った場合のみ。

10. データ収集

10.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form、CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票 (白) - 登録翌日までにデータセンターに FAX
- 2) 治療前記録 (緑) - 登録後 2 週間以内
 - 2)-1 背景因子
 - 2)-2 検査
- 3) 手術記録 (緑) - 術後 2 週間以内
- 4) 術後記録 (緑) - 術後 2 週間以内
- 5) 病理所見記録用紙 (緑) - 病理所見判明後速やかに
- 6) 術後補助化学療法治療経過記録用紙 (術後化学療法治療例のみ) (黄) - 術後補助化学療法中止/終了後 2 週間以内
 - 6)-1 治療
 - 6)-2 検査
 - 6)-3 毒性
- 7) 治療終了報告 (赤) - プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
- 8) 追跡調査 (白) - 追跡調査依頼書に記載された期限内に
- 9) 追跡調査: 毒性 (白) - 追跡調査依頼書に記載された期限内に
- 10) 国際勃起機能スコア (男性患者のみ)
 - 9)-1 登録前 同意取得後登録前に記入し投函できるように患者に依頼する。
 - 9)-2 登録後 1 年 登録後 1 年目の調査予定日が研究事務局より FAX にて指示されるので、その日までに調査票と返信用封筒を患者に手渡し記入と投函を依頼する。

・「登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。

・「2) 治療前記録～7) 治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報 (登録番号、施設名、患者イニシャルなど) がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されていない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。

・「8) 追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

・「9) 国際勃起機能スコア-2 登録後 1 年」は、研究事務局より調査予定日の 1 ヶ月前に郵送にて発送される。郵送されていない場合は研究事務局に電話などで連絡すること。もし調査予定日になっても手元に調査票がない場合はプロトコール内の国際勃起機能スコアをコピーして調査を行う。

10.2. 記録用紙の送付方法

原則として記録用紙は郵送とする。この際、各施設研究責任者はコピーを作成し、保管すること。但し、登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信を許容する。

国際勃起機能スコアは、調査票と同時に配布される研究事務局の宛名を記した専用の封筒を用いて郵送してもらえるように患者に依頼する。