

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(16.10)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 予定登録数と研究期間	2
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	9
2.3. 治療計画設定の根拠	10
2.4. 試験デザイン	15
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	17
2.6. 本試験の意義	17
2.7. 手術手技の品質管理	17
2.8. 附随研究	17
3. 本試験で用いる規準・定義	18
3.1. 解剖学的事項	18
3.2. 病期分類規準	19
3.3. 病理組織学的分類	21
4. 患者選択規準	22
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	22
4.2. 除外規準	22
5. 登録・割付	23
5.1. 登録の手順	23
5.2. ランダム割付と割付調整因子	23
6. 治療計画と治療変更規準	24
6.1. プロトコール治療	24
6.2. 手術療法	24
6.3. 術後補助化学療法	32
6.4. プロトコール治療中止・完了規準	35
6.5. 併用療法・支持療法	36
6.6. 後治療	36
7. 薬剤情報と予期される有害反応	37
7.1. 薬剤情報	37
7.2. FLUOROURACIL (5-FU): フルオロウラシル	37
7.3. LEVOFOLINATE CALCIUM (I-LV): レボホリナートカルシウム	38
7.4. 予期される有害反応	42
7.5. 有害事象/有害反応の評価	43
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	44

8.1.	登録前評価項目	44
8.2.	術中・術後の評価項目(全登録例)	44
8.3.	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)	45
8.4.	スタディカレンダー	47
9.	データ収集	48
9.1.	記録用紙の種類と提出期限	48
9.2.	記録用紙の送付方法	48
9.3.	記録用紙の修正	48
10.	有害事象の報告	49
10.1.	報告義務のある有害事象	49
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	49
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	50
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	50
11.	効果判定とエンドポイントの定義	51
11.1.	再発および再発日の定義	51
11.2.	解析対象集団の定義	51
11.3.	エンドポイントの定義	51
12.	統計的事項	55
12.1.	主たる解析と判断規準	55
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	55
12.3.	中間解析と試験の早期中止	56
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	57
12.5.	最終解析	58
13.	倫理的事項	59
13.1.	患者の保護	59
13.2.	インフォームドコンセント	59
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	60
13.4.	プロトコルの遵守	60
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	60
13.6.	プロトコルの内容変更について	60
14.	モニタリングと監査	62
14.1.	定期モニタリング	62
14.2.	施設訪問監査	63
15.	特記事項	64
15.1.	手術の妥当性に関する中央判定	64
15.2.	再発の中央判定	64
15.3.	ビデオによる手術術式の検討	64
16.	研究組織	65
16.1.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	65
16.2.	指定研究以外の研究班	65
16.3.	JCOG 代表者	65
16.4.	研究グループとグループ代表者	65
16.5.	研究代表者	65

16.6.	研究事務局.....	66
16.7.	参加施設.....	67
16.8.	手術担当責任医.....	68
16.9.	JCOG 臨床試験審査委員会.....	69
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	69
16.11.	データセンター.....	70
16.12.	プロトコール作成.....	70
17.	研究結果の発表.....	71
18.	参考文献.....	72
19.	付表 APPENDIX.....	74

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ ヘルシンキ宣言 (日本医師会和訳)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG 版)
- ・ 手術担当責任医

1. 目的

治癒切除可能な術前深達度 T3,T4(他臓器浸潤を除く)の大腸癌患者を対象として、腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、現在の国際的標準治療である開腹手術の遠隔成績を対照に比較評価(非劣性)する。

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

日本では、近年生活様式の西洋化により大腸癌罹患率が年々漸増している。1997 年度の大腸癌による死亡数は 49,739 人(全悪性新生物における 12.1%)、大腸癌の年間罹患数は 79,404 人(128.6 人/人口 10 万対)であった。2015 年のがん罹患患者数の推計では、大腸癌(結腸癌+直腸癌)患者は約 17 万人におよび、胃癌、肺癌を抜いて第 1 位となると予測されている⁽¹⁾。一方、欧米先進国においても大腸癌は肺癌について癌による死因の第 2 位を占めており、世界的にみても大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。大腸癌の治療において主流となる治療法は外科手術であり、1994 年度の大腸癌全国登録によると TNM 分類(第 5 版、1997)の stage I および II、III の 5 年生存割合は、結腸癌で 93.4% および 84.5%、74.0%、直腸癌で 93.9% および 79.8%、64.7% である。予後不良の stage III 症例に対しては治療成績向上を目的として術後補助化学療法が行われている。また最近、腹腔鏡下手術の進歩に伴い、術後 Quality of Life(QOL)の障害の少ないこの術式の癌治療における根治性を評価することが注目されている。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

本試験の対象は、深達度 T3、T4(他臓器浸潤は除く)で、主占居部位が盲腸、上行結腸、S 状結腸の直腸 S 状部の進行大腸癌である。

大腸癌は深達度によって T1~T4 に分類され、深達度に関わらず遠隔転移が無く根治切除可能な場合には開腹手術が標準治療として行われている。しかし、T1、T2 に対しては従来の開腹手術と比較し低侵襲で整容性に優れていると期待されている腹腔鏡下手術が一般的に行われつつある。これまでの腹腔鏡下手術の全国アンケート⁽⁴⁾による中期成績(6-125 ヶ月、中央値 32 ヶ月)の結果では、生存に関して開腹手術と差が無く、安全性に関しても術中、術後合併症の頻度は低いとの結果であった。それに対して、T3、T4 の進行大腸癌についても腹腔鏡下手術が行われつつあり、日本内視鏡外科学会第 6 回全国アンケート調査結果(2002 年)によると、腹腔鏡下手術が行われた大腸癌の内、45.7%が進行大腸癌を対象としていた。しかし、T3、T4 大腸癌に対する腹腔鏡下手術が、開腹手術に比べて有効性・安全性で劣っていないことを検証したランダム化比較試験は行われていない。そのため、本試験では T3、T4 の大腸癌を対象とすることとした。

主占居部位の選択根拠

腹腔鏡下手術では、腫瘍の主占居部位が横行結腸および下行結腸の場合、中結腸動脈根部の処理が技術的に難しい。また、中・下部直腸の場合も腹腔鏡下手術で技術的に切除が難しい。そのため、主占居部位が盲腸、上行結腸、S 状結腸、直腸 S 状部である場合を本試験の対象とした。

腫瘍径を 8cm 以下とした理由

腹腔鏡下手術における最大の利点の一つは皮膚切開の創長が短いことであり、創長が 8cm 以下であれば腹腔鏡下手術の利点が保てると考えられた。腹腔鏡下手術では、腫瘍を小開腹創から取り出す必要があり、取り出せる腫瘍径と創長は同じ長さとなる。そのため、腫瘍径が 8cm 以下の場合のみを本試験の対象とした。

その他

腹膜転移、血行性転移(肝、肺、骨)などがある場合には、根治切除の対象とならないため本試験の対象とはしない。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

本研究の対象となる結腸癌・直腸癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血が約 3%、腫瘍による腸閉塞が約 2~3%に発生することがある。

2.1.4. 再発/増悪形式

再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがある。局所再発には、吻合部再発がある。大腸癌研究会(1986 年)の集計によると再発の頻度は、治癒切除症例の中で肝転移が 4.2%、肺転移が 0.8%、腹膜転移が 0.7%、遠隔リンパ節転移が 0.6%、吻合部再発は 0.2% である。

2.1.5. 予後因子/予測因子

予後因子は遠隔転移の有無、遠隔転移個数、リンパ節転移の有無、リンパ節転移個数、壁深達度などである⁽⁶⁾。ただし、これらの予後因子は術後病理診断によるものである。本試験の対象となる大腸癌においては、リンパ節転移や壁深達度などの術前診断の正診割合が低いため、術前診断での予後因子の判断は難しい。

2.2. 対象に対する標準治療

根治切除可能な大腸癌に対しては、最初に「外科治療」を行うのが標準的治療である。更に、術後病理診断にてリンパ節転移が陽性であった場合には「術後補助化学療法」が追加される。以下に標準治療としての「外科治療」および「術後補助化学療法」について述べる。

2.2.1. 対象疾患に対する標準外科治療

根治切除可能な進行大腸癌に対する標準治療は、リンパ節郭清を伴う大腸切除術である。

リンパ節郭清は、郭清の範囲によって D2 郭清 (2 群リンパ節まで郭清) と D3 郭清 (3 群リンパ節まで郭清) がある。D2 郭清と D3 郭清との比較試験は存在しないが、我が国では T3、T4 症例に対しては D3 郭清が標準治療として施行されてきた。

2.2.2. 対象疾患に対する標準的補助療法

1) 欧米での標準的補助化学療法

欧米は、Stage III 以上に対しては術後補助化学療法を行うのが標準である。以下に術後補助化学療法が標準治療となった経緯及び、直腸癌では標準的に行われる術後補助放射線療法が結腸癌に対しては行われない根拠について述べる。

術後補助化学療法のエビデンス

欧米においては、1980 年代後半までの比較試験では、5FU による術後補助療法と手術単独を比較しても 5 年生存割合を 2.3-5.7% 上昇させるのみで明らかな有用性は得られなかった。しかし、1980 年代後半から 1990 年代において、NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) を中心とした Intergroup study⁽¹⁸⁻²⁴⁾、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)⁽²⁵⁻²⁹⁾、IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer)-01⁽³⁰⁾ などの成績から、結腸癌 Stage III での術後補助療法の手術単独群に対する有用性が示された。以下にその詳細を示す。

1990 年に報告された Intergroup-0035^(18,19) では 5FU+Levamisole (LEV) 群が手術単独群に比べ DFS および OS において優れていた。この結果をもとに 1990 年 NIH consensus conference において Stage III 結腸癌においては術後 5FU+LEV 療法が標準治療であり以後の比較試験の control arm とされた⁽³¹⁾。NSABP C01 では Stage II, III 結腸癌を対象に、5FU+semustine+vincristine (MOF) 療法が手術単独群より DFS および OS とともに優れていた⁽²⁵⁾。これらの結果から、米国においては 1990 年代前半にはもはや手術単独群は Stage III において標準療法とはなりえないと判断され、その頃行われていた 4 つの 5FU+Leucovorin (LV) と手術単独群との比較試験は中止とされた。中止された 3 つの比較試験が解析され 3 年無病生存割合において手術単独群 61% に対して 5FU+LV 群 72%、3 年生存割合において手術単独群 78% に対して 5FU+LV 群 83% と、5FU+LV 群が優れている結果が報告された (IMPACT-01)。

術後補助放射線療法のエビデンス

結腸癌における術後補助放射線療法の意義については、あまり検討されておらず明らかではない。これは結腸癌の局所再発が 3% 程度と頻度が少なく、むしろ肝臓などの腹部臓器への転移が多いこと、また骨盤外での局所再発であるため直腸癌のような再発に伴う癌性疼痛の出現頻度が少ないからである。マサチューセッツ総合病院の retrospective な検討では⁽³²⁾、手術単独の historical control と比較して、T4 症例や T4 で穿孔を有していた症例、あるいは肉眼的に遺残がみられた症例に対しては、術後放射線療法により局所再発率および 5 年生存割合が改善したが、T3 症例では手術単独への上乘せ効果はなかった。さらに、Mayo Clinic と NCCTG による intergroup study (INT0130) により、T4 または T3N1-2 結腸癌を対象に 5FU+LEV±RT の比較試験がおこなわれたが、400 例の予定症例数に対し症例集積が悪かったため 222 例で登録中止となった⁽³³⁾。同試験では、局所再発率に関しては明らかにされておらず、また両者とも生存期間に関しては同等であった。以上より、現時点では、結腸癌に対する補助療法において放射線治療の上乗せ効果は明らかではない。一方、直腸癌に対しては、主に腹膜反転部より肛側すなわち下部直腸癌に対して放射線治療主体の補助療法が行われているが、本試験では腹膜反転部より口側の大腸癌、

すなわち側方郭清を必要としない結腸・直腸癌を対象としているため、放射線治療主体の補助療法は不要である。

2) 日本での標準的補助化学療法

本邦では 1970 年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学療法の比較試験が行われてきたが、結腸癌では術後補助化学療法の有用性を示した試験は皆無であり、手術単独を標準的治療とする考え方が主流であった。一方、直腸癌のなかでも p-stage III に対しては複数の試験で術後補助化学療法群の有用性が示されている。

梶谷班⁽³⁴⁾および大腸癌手術の補助化学療法研究会(腸化研)⁽³⁵⁾において手術単独群に比較して補助化学療法群が手術単独群よりも 5 年生存割合において優れていた。梶谷班では Dukes C において補助化学療法群の 8 年生存割合が 52.3% に対して手術単独群で 40%、腸化研では補助化学療法群の 5 年生存割合 75% に対して手術単独群 61% といずれも統計学的に有意であった。がん集学的治療研究財団の特定研究 7(集学・特 7)の研究⁽³⁶⁾においても、直腸癌の無再発生存率(DFS)が補助化学療法(UFT)群で 66% に対して手術単独群 57% と有意に補助化学療法群が良好であった。また、東海大腸癌補助化学療法研究会(TAC-CR)⁽³⁷⁾では UFT 単独投与群の 5 年無再発生存割合が 75.7% に対して手術単独群が 60.1% と、UFT 単独投与群で優っていた。

上記の比較試験の結果からは、直腸癌、特に p-stage III に対しては、術後補助化学療法が有用であるとの結果が示されている。しかし、これまでの国内臨床試験では、試験デザイン・管理運営が不十分であること、転移/再発例では有効性が認められていない少量投与方法が採用されていたこと、多施設少数症例登録であり施設間差が大きいことなどから、術後補助化学療法群が手術単独群と比較して明確に有用であるという結果は得られていないと判断するのが妥当である。

術後補助化学療法の有用性に関して決着をつける目的で 1996 年より開始された NSAS CC-01⁽³⁸⁾では、p-stage III の直腸癌を対象として手術単独群と経口 UFT 単独群との比較試験が行われている。その結果、手術単独群の 3 年生存割合 81% に対して、UFT 単独群の 3 年生存割合は 91% と、有意に UFT 単独群が上回っており、本邦においても p-Stage III に対しては術後補助化学療法を行うのが標準治療であると考えられる。ただし、本試験は直腸癌での結果であり、本試験の対象である結腸癌にはそのまま外挿はできないと考えられる。また、本邦においては、術後補助放射線療法は行われていない。

以上のように、本邦においては、p-Stage III に対する術後補助化学療法の有用性を示す明らかなエビデンスは得られていない。しかし、欧米では p-Stage III に対しては術後補助化学療法を行うのが標準治療であり、本試験においても術後病理診断において、p-Stage III であった場合には、標準治療として術後補助化学療法を行う事とする。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 腹腔鏡下手術の定義

「腹腔鏡下手術」とは気腹（腹腔内に二酸化炭素を送り込んで膨らまし、手術操作を行うための空間を作る）を行い、開腹は行わずに腹腔鏡および操作用の鉗子を腹腔内に挿入して手術操作を行う手術である。開腹手術と異なる点は、大腸癌手術に伴う各種の手術操作を開腹下で行う代わりに腹腔内で行い、腸管切除、リンパ節郭清、腸管吻合などについては、開腹手術と腹腔鏡下手術ではほぼ同質の手術が行われる。ただし、組織の把持の仕方(手または鉗子)や切離の方法(電気メスあるいは超音波凝固切開装置)、吻合法(腹腔内あるいは腹腔外)などアプローチの方法や細かい手技では異なっている。

大腸癌手術で行われる各種の手術操作とその順序について以下に示す。

大腸癌手術における手術操作

大腸癌の手術では以下の順で手術操作が行われる。(詳細については「6.2. 手術療法」を参照)

4) と 5) は順不同、8) は腹腔内の手術の場合 3)~7) の間、体表の手術の場合 7) の後に行われる。

1) 「開腹」(開腹手術のみ)：腹部の皮膚・筋肉および腹膜を切開する。

腹腔鏡下手術では、腹腔鏡、各種鉗子などの挿入を行う孔(port)の作成および気腹がこれに相当する。

2) 「腹腔内の検索」：腹膜・肝などへの癌の転移を検索する。

3) 「腸管の授動」：腸管の切除・リンパ節郭清などを行いやすくするために、周囲の癒着などの剥離を行う。

- 4) 「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」：リンパ節及び必要な血管の切除・結紮を行う。
- 5) 「腸管の切除及び辺縁血管の処理」：原発巣を含む結腸の切除および必要な血管の切除・結紮を行う。
- 6) 「再建」：腸管の吻合などを行う。
- 7) 「閉腹」：腹膜および腹壁の縫合を行う。
腹腔鏡下手術では、port の閉鎖・縫合および小開腹創の縫合
- 8) 「併施手術」：上記の他に、胆石、ヘルニアがある場合などは、その手術を大腸の手術と同時に行う場合がある。

腹腔鏡下手術では、全ての手術操作が腹腔内で行われる場合もあるが、「腸管の切除及び辺縁血管の処理」、「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「再建」などの手術操作が小開腹創を通じて行われる場合もある。小開腹創とは、鉗子を挿入した孔を多少切り広げるなどして作成する小さな開腹創である。

2.3.2. 腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

1991年、Jacobsらが世界で初めて腹腔鏡下大腸切除術を報告した⁽²⁾。本邦においては1993年に報告されて以来⁽³⁾、内視鏡外科手術の手技の向上と器機の開発により、大腸癌に対する腹腔鏡下手術が普及し、外科治療の中に腹腔鏡下手術の占める割合はこの10年間で急速に増加してきた。

腹腔鏡下手術は従来の開腹手術と比較し、低侵襲で整容性に優れていると考えられるため、低侵襲手術として急速に普及しつつある。

腹腔鏡下手術が導入初期には早期大腸癌のみに適応されてきたが、2002年4月よりわが国では腹腔鏡下手術の保険適応が大腸癌全体に拡大されたこともあり、現在では欧米と同様に本邦においても進行大腸癌に対しても適応される場合が多くなってきている⁵。しかし、進行大腸癌において、腹腔鏡下手術が開腹手術に比べて遠隔成績で劣っていないかどうかについては分かっておらず、現段階では進行大腸癌に対して腹腔鏡下手術は標準治療とはなっていない。そのため、進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の開腹手術と比較しての遠隔成績を明らかにするための比較試験が不可欠となる。

腹腔鏡下手術と開腹手術との比較試験によって得られているエビデンスについて次に述べる。

表 2.3.2. 腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

年	事項
1991	世界ではじめて腹腔鏡下大腸切除術を報告した (Jacobs M et al, Surg Laparosc Endosc ⁽²⁾)
1993	本邦における腹腔鏡下大腸切除術を報告した (渡辺ら、日消外会誌 ⁽³⁾)
1995	大腸癌における port site metastasis 発生が報告された (Wexner et al, Br J Surg ⁽⁶⁾)
1996	早期大腸癌に対して腹腔鏡下手術が保険適応となる
1996	本邦での進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術を報告した (Konishi et al, Surg Today ⁽⁷⁾)
2002	保険適応が大腸癌全体に拡大された

2.3.3. 開腹手術との比較

大腸癌における腹腔鏡下手術と開腹手術との遠隔成績を明らかにした無作為化比較試験の国内での報告はない。一方、海外においてはいくつかの比較試験が行われている。米国(NCI trial⁽¹⁴⁾)、英国(Classic trial⁽¹⁵⁾)、オーストラリア、ドイツ、スペイン、ヨーロッパ(COLOR Trial⁽¹⁶⁾)の研究グループが1990年代後半に大規模な比較試験を開始している。これまでの報告によると、術後2-3年までの短期予後に関しては腹腔鏡下手術と開腹手術との間に差はないとされているが、長期成績の結果を得るにはさらに3-5年を要する。また、術後5年以上の長期予後に関して、最近、スペインのグループが無作為化比較試

験の結果を報告している⁽¹⁷⁾。対象症例は 219 例と少ないが、stage I、II では生存割合に差はないのに対して、subgroup 解析の結果ではあるが、リンパ節転移を認める stage III においては開腹手術よりむしろ腹腔鏡下手術のが生存曲線で上回る傾向が見られた。(図 2.3.3a.)

また、Surgical Therapy Study Group は⁵⁰⁾、stage 0~IV までの 872 例を対象として、開腹手術と腹腔鏡下手術のランダム化比較試験の結果を報告している。その結果、3 年生存割合は開腹手術群の 85% に対して腹腔鏡下手術群 86% であり、非劣性が証明されたと報告している。また、Stage 別の subgroup 解析では有意差はないが Stage III で腹腔鏡下手術群が生存期間で若干上回っていた。(図 2.3.3b)

また、腹腔鏡下手術群の 21% が開腹手術に移行し、手術時間中央値も開腹手術の 95 分に比べて、腹腔鏡下手術群で 150 分と延長を認めた。また、入院期間中央値では、腹腔鏡下手術群での 5 日に対して、開腹手術群では 6 日、非経口の鎮痛剤の使用を必要とした日数も、腹腔鏡下手術群の 3 日(中央値)に対して、腹腔鏡下手術群の 4 日と、いずれも腹腔鏡下手術群で統計学的に有意に短かったとしている。合併症の頻度では、術中合併症(腹腔鏡下手術群 8% vs 開腹手術群 16%)、術後早期合併症(腹腔鏡下手術群 19% vs 開腹手術群 19%)といずれも症例数が少なく有意ではないが、術中合併症は開腹手術群 16% に対して腹腔鏡下手術群 8% とむしろ低く、術後早期合併症では両群とも 19% と違いがなかったとの報告がある。

これらの結果から、本試験の対象となる進行大腸癌に対しても、開腹手術と比べて腹腔鏡下手術では以下の利点が考えられている。⁸⁻¹³⁾³⁰⁾

- 1) 術後疼痛が少ない。
- 2) 腸管蠕動の回復が早い。
- 3) 上記 1)2) の理由によって入院期間の短縮や早期社会復帰が可能である。
- 4) a) 開腹を行わない b) 術中に腸管に触れる事が少ないなどの理由によって術後の免疫力の低下が少なく、術後早期に起きるがんの転移が抑制されることによって生存で優る、術後の腸管の癒着が少ない、などの可能性がある。

さらに、腹腔鏡下手術のデメリットとしては以下が考えられる。

- 1) 開腹手術より手術時間が延長する。
- 2) 腹腔鏡下手術手技が未熟な場合、他臓器の損傷、大出血を起こすなどの危険性がある。また、術中合併症が増える可能性がある。
- 3) 手術器具が使い捨てのものが多くなり、1 回あたりの手術にかかる材料費は高くなる。
- 4) 気腹に使用する二酸化炭素によって肝臓への転移が促進される可能性がある。

ただし、これまで行われた比較試験は早期例が多く含まれており、T3、T4 の進行大腸癌のみを対象とした試験は行われていない。早期の大腸癌と比較して、T3、T4 の場合は、a) 腫瘍が腹腔に露出している可能性があるためより慎重な手術操作が必要となる、b) リンパ節の郭清範囲が広がるために腹腔鏡下手術での操作が難しい、など早期の大腸癌の手術よりも高度な技術を要する。そのため、上記のデメリットに加えて、本試験の対象である T3、T4 では、腫瘍が腸管の漿膜に露出されているために、腹腔鏡下にて操作を行うことによって癌細胞が散布され、腹膜播種を増やすといったデメリットが生じる可能性がある。

図 2.3.3a. 腹腔鏡下手術(LAC:実線)と開腹手術(OC:破線)の全生存期間の比較(左)、Stage 毎の比較(右)[文献 17 より引用 一部改変]

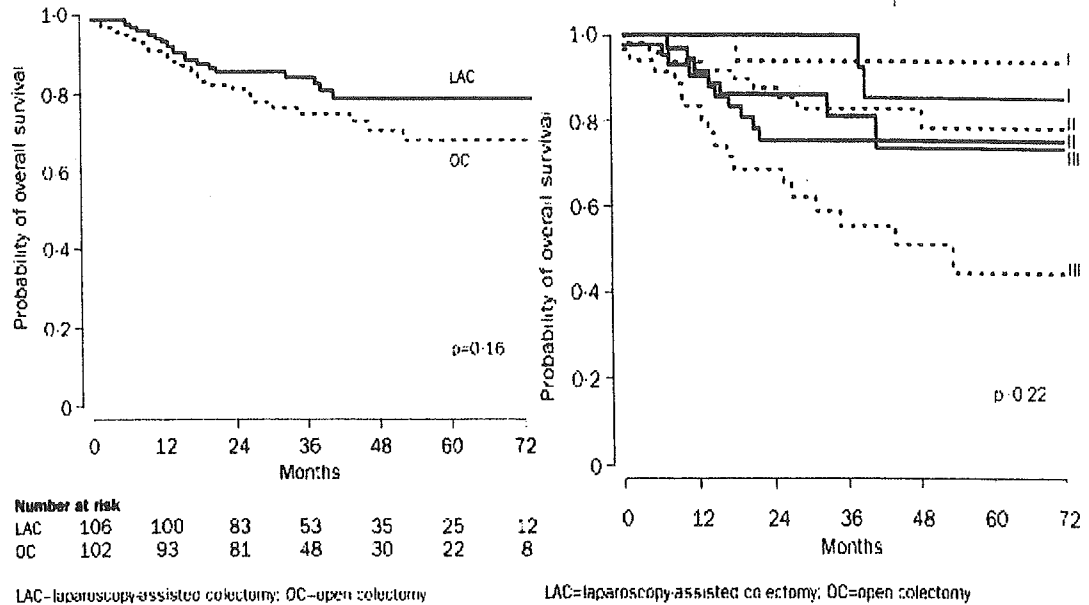
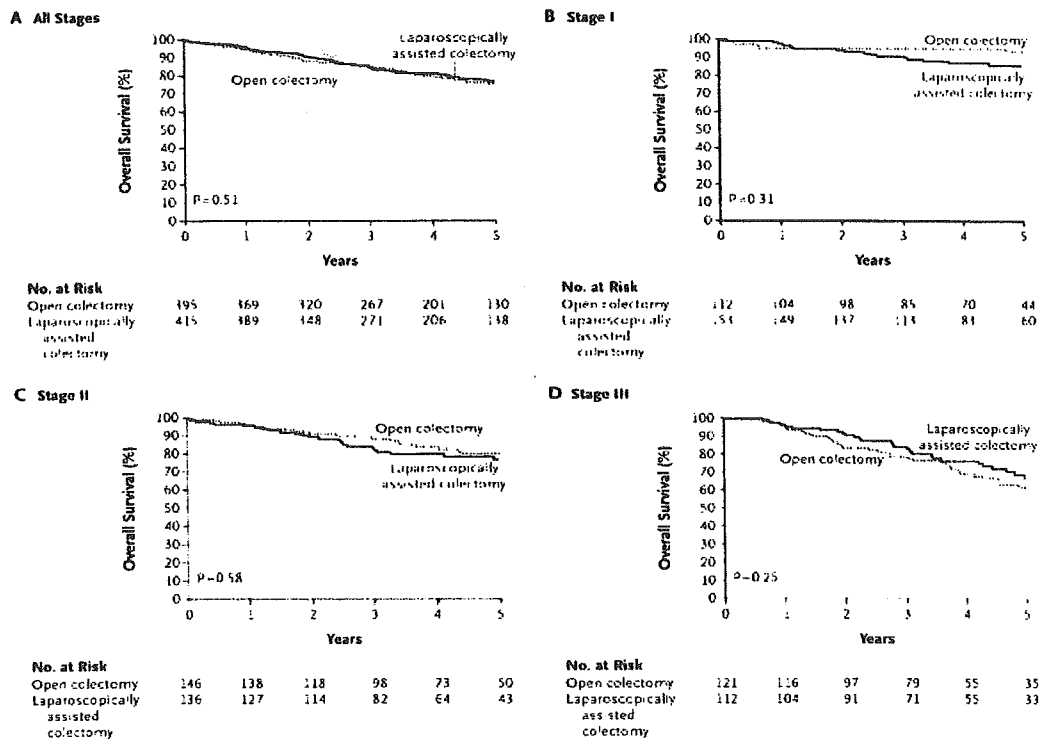


図 2.3.3b 腹腔鏡下手術と開腹手術の全体での全生存期間の比較(A)と、各ステージ別の比較(B-D) [文献 50 より引用]



2.3.4. 薬剤とレジメン

本試験では、術後病理診断にて p-stage III、すなわちリンパ節転移陽性と判断された場合には、A 群・B 群を問わず、

「2.2.4.対象に対する標準的補助療法」で述べたように標準治療である術後補助化学療法を行う。

レジメンは stage III 大腸癌 (Rb を除く) の術後補助化学療法の国際的標準治療である 5-FU+I-LV の 6 ヶ月間投与である。(I-LV は光学異性体で I-体のロイコポリンを使用した点滴用製剤) 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 コース行う。

薬剤	投与量	投与方法	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

以下に、5-FU+I-LV の 6 ヶ月投与を標準レジメンとする根拠について述べる。

欧米では、これまで行われてきた大規模比較試験において、p-stage III に対する「5-FU+LEV (levamisole)」あるいは「5-FU+LV」による術後補助化学療法の有用性が示されている。

NSABP C-04^(39,40)では p-stage II 及び p-stage III の結腸癌患者を対象として「5-FU+LV」「5-FU+LEV」「5-FU+LV+ LEV 併用」との 3 群直接比較試験が行われた。3 群間で無再発生存期間 (RFS) および生存割合を同時比較すると統計的有意差は認められなかったが、「5-FU+LV」と「5-FU+ LEV」との 2 群比較では 5 年無再発生存期間において「5-FU+LV」が優越性を示し、「5-FU+LV」と「5-FU+LV+ LEV」との 2 群比較では無再発生存期間および生存割合の差は認められなかった。また、ドイツで行われた p-stage III の結腸癌を対象として行われた 5-FU+LV と 5-FU+LEV の比較試験⁽⁴¹⁾では、5-FU+LV が無病生存期間 (DFS) および全生存期間 (OS) において優越性を示し、また、毒性は両者とも同等であった。以上より、「5-FU+LV」は「5-FU+LEV」と同等か、もしくはそれ以上の有効性があることが示唆された。

NCCTG と NCIC は、ハイリスク結腸癌の術後補助療法として投与期間を評価する共同臨床試験を報告した (NCCTG 89-46-51)⁽⁴²⁾。2×2 要因のデザインで、「5-FU+LEV」もしくは「5-FU+LV+LEV」× {6 ヶ月間投与もしくは 12 ヶ月間投与} を比較した結果、「5-FU+LV+LEV」の 6 ヶ月投与で 5 年生存割合が最も高かったが、無再発生存期間及び全生存期間にて「5-FU+LEV」・「5-FU+LV+LEV」の 12 ヶ月投与に比べ有意に優れているということはなかった。

また、INT-0089⁽⁴³⁾では、「5FU+LEV (12 ヶ月投与)」、「monthly 5FU+LV (5 日間連続投与/4-5 週×6 コース)」、「weekly 5FU+LV ([週一回投与×6 週間+2 週休薬]×4 コース)」、「5FU+LEV+LV」の 4 群の比較が行われ、monthly 投与と weekly 投与では 5 年無再発生存割合および 5 年生存割合で差は認められなかった。加えて、英国で行われている術後補助化学療法の比較試験である Quick and Simple and Reliable trial (QUASAR) では、randomize されていないが weekly 群と monthly 群での比較試験が行われ、有効性は同等であったが毒性は monthly 群で強かった。(骨髄抑制、下痢、口内炎、皮膚障害の出現頻度が高かった) これらの結果を受けて、現在行われている NSABP C-06 でも weekly 法が採用されている。

以上から、「5-FU+LV」は「5FU+LEV」より有効性で同等かそれ以上であること、「5-FU+LV」の 6 ヶ月投与は、「5-FU+LEV」や「5FU+LV」の 12 ヶ月投与に有効性で劣っていないこと、weekly 投与は monthly 投与と同等の有効性を示し毒性が低いことが示唆される。そのため本試験において、「5FU+LV」の weekly・6 ヶ月投与 ([週一回投与×6 週間+2 週休薬]×4 コース) を採用した。

また、本試験では 5-FU を 500mg/m²としている。その理由は、5-FU 600mg/m²では毒性により 1 クールを完遂できない症例が少なからず経験されており、そういった場合でも 5-FU を 500mg/m²に減量することより feasibility が改善している為である。また、NSABP-C06 でも同様に 5-FU 500mg/m²が採用されている。現在、治癒切除後の Stage III の結腸癌を対象として、本試験で用いているのと同じ 5-FU+I-LV をコントロールとして、UFT+経口 LV の非劣性を検証するランダム化比較試験が JCOG0205 として進行中である。

また、2004 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO2004) にて、JCOG0205 と同じ、5-FU+I-LV vs. UFT+経口 LV の比較試験である NSABP-C06 の結果が発表され、5 年無病生存割合で 68.3% vs. 66.9% (5-FU vs. UFT)、5 年生存割合で 78.8% vs. 78.7% (5-FU vs. UFT) と UFT+経口 LV 群の同等性が証明された。これに対して、米国と我が国では手術の質が異なるため、この結果をそのまま外挿すべきではないと考えられる事や、海外で行われた 1 つのランダム化比較試験の結果でしかないために我が国における追試の結果が必要と考えられる事などから、5-FU+I-LV を標準治療として JCOG0205 の継続が決定された。そのため、本試験においても、5-FU+I-LV を標準的な術後補助化学療法として採用する事とした。

表 2.3.4.: Intergroup studtoy・NSABP の試験結果

accrual		N	Rx	5yOS		5yDFS	
INT-0089 (43)		3759	5-FU+LEV(1year)	63%	p=0.007	56%	NS
			5-FU+LV(6M)	66%		59%	
			5-FU+LV+LEV(6M)	67%		60%	
			weekly5-FU+LV(6M)	65%		60%	
Protocol 89-46-51 (42)		220	5-FU+LEV(1year)	68%	p<0.01	63%	NS
		222	5-FU+LEV(6M)	60%		58%	
		226	5-FU+LV+LEV(1year)	63%		57%	
		223	5-FU+LV+LEV(6M)	70%		63%	
NSABP C-04 1989 Dukes' B&C (39,40)	1990	719	5-FU+LV(6M)	74%	p=0.07	65%	p=0.04
		715	5-FU+LEV(1Y)	70%		60%	
		717	5-FU+LV+LEV	73%		64%	
R-02 Dukes' B&C (44)	1987	348	CT(MOF for 5-FU/LV)		p=0.89		p=0.90
	1992	346	CT+RT				
		(694)	*locoreginal relapse 13% vs 8%, p=0.02				
			*5-FU/LV vs MOF	p=0.17		p=0.009	

2.3.5. 後治療

プロトコール治療終了後、再発を認めるまでは後治療は行わない。プロトコール治療中止後、および再発後の治療については規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験では、primary endpoint を全生存期間、secondary endpoints を無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

primary endpoint は、治癒切除可能な結腸・直腸癌を対象として生存に及ぼす腹腔鏡下手術の影響を評価するためには真のエンドポイントである生存で劣っていないことを証明する必要があるため、全生存期間とした。

大腸癌では、無再発生存期間は全生存期間の surrogate endpoint として確立されているわけではないが、世界的に多くの臨床試験で endpoint として用いられている。本試験でも、全生存期間で腹腔鏡下手術群の非劣性が示された場合にも、無再発生存期間で大きな差(腹腔鏡下手術群が劣る)が見られた場合には結果の解釈に影響を及ぼし得るため、secondary endpoint のひとつとした。

有害事象および術後早期経過は、全生存期間、無病生存期間に差がない場合に、治療法選択の根拠となりうる為に secondary endpoints とした。

このうち術後早期経過は、排ガスまでの日数、術後3日目までの発熱(最高値)および入院期間中の発熱(最高値)を計測する。全体の有害事象については CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG 版にて評価する。

本試験は非劣性試験であり、腹腔鏡下手術群と開腹手術群の主な相違点は開腹するかどうかである。そのため、腹腔鏡下手術が開腹に移行する割合が高ければ、両群でほぼ同じ手術手技が行われるため非劣性が証明されやすくなってしまふ。そのため、腹腔鏡下手術が行われているかどうかを評価するために、開腹移行割合および腹腔鏡下手術完遂割合を secondary endpoints とした。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて、創が小さい、術後の痛みが少ない、術後の回復が早い、早期社

会復帰が可能などの臨床的有用性を期待できる。

ただし、これらの臨床的有用性については客観的・定量的なエンドポイントとして評価することが難しく、また術後の痛みや創の大きさについてはエンドポイントとして統計学的に証明せずとも明らかであると考えられる。

したがって、本試験の主たる研究仮説は「試験治療(腹腔鏡下手術群)の全生存期間が標準治療(開腹手術)群に対して同等(非劣性)であった場合、その他の secondary endpoints で統計学的に優っていることが証明されなくとも、「12.4.secondary endpoints の解析」で記載した腹腔鏡下手術群での secondary endpoints の期待する結果と大きく異ならなければ、腹腔鏡下手術をより有用な治療法と判断する」とする。すなわち、本試験では全生存期間を primary endpoint として腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対する非劣性を検証する。

予想される結論は以下の4つである。

- 1) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対して、全生存期間が劣っていない事が証明でき、かつ優越性が示され、腹腔鏡下手術をより有用な治療法と判断する。
- 2) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対し全生存期間が劣っていないことが証明出来き、かつその他のエンドポイントから腹腔鏡下手術群の侵襲性が低いと判断されたため、腹腔鏡下手術をより有用な治療法と判断する。
- 3) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対して、全生存期間が劣っていない事が証明できたが、その他のエンドポイントから腹腔鏡下手術群の侵襲性が低いと判断されなかったために、引き続き開腹手術が有用な治療法であると判断する。
- 4) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対して全生存期間において劣っていないことが証明できず、開腹手術が有用な治療法であると判断する。

全国大腸癌登録によれば、開腹手術の治療成績は、T3、T4の大腸癌に対して5年生存割合が75%である。本試験は、腹腔鏡下手術群と開腹手術群の成績が同じであることを期待し、5年生存割合で7.5%以上劣っていないことを検証する非劣性試験とする。両群の5年生存割合の真の差が5年生存割合で7.5%に相当する差より小さければ、腹腔鏡下手術群が開腹手術群に対して非劣性であると判断する。

以上のパラメータを用いて後述(「12.2 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、またIRB承認に時間がかかることも考慮して、登録3年、追跡5年、片側 α 5%、検出力80%とすると1群409例、計818例が必要となる。

2.4.3. 患者集積見込み

アンケート調査の結果より、本試験に参加予定の24施設の年間適格患者数は約1,000例と考えられる。わが国における比較試験⁽⁴⁵⁾での同意取得割合が約40%程度であり、本試験でも同程度の同意取得が可能と考えた。そのため、本試験では参加予定の24施設での年間登録数見込みを約400例とした。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 登録施設

登録症例の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっている。

2) 局在部位(盲腸、上行結腸/S状結腸、直腸S状部)

腸管吻合法において、右側結腸は体外吻合が可能だが、左側結腸は解剖学的に切除後の肛門側腸管を腹腔外へ挙上させることが困難な場合が多く、腹腔内吻合を行う。このため吻合方法の違いによる縫合不全などの合併症の違いが primary endpoint である全生存期間や secondary endpoints である無再発生存期間に影響する可能性が考えられる。

「2.1.5. 予後因子/予測因子」で示した予後因子の内、本試験では「リンパ節転移の有無」、「壁深達度」などが群間で偏る可能性がある。しかし、術前の画像診断によるこれらの正診割合は低く、登録の段階でこれらを割り付け調整因子とすることは適切ではないと考えられるために割り付け調整因子には用いなかった。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

腹腔鏡下手術群では、「2.3.3.開腹手術との比較」で述べたようなデメリットが生じる可能性があるが、これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、本試験の参加施設は、腹腔鏡下手術に習熟した施設のみとし、更にそれぞれの手術に十分な経験を持つ医師が執刀もしくは助手として手術を指導する事としている。(「6.2.1.手術担当責任医」参照) 更に、「4.患者選択規準」、「6.治療計画と治療変更規準」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

開腹手術と腹腔鏡下手術とでは、手術費用が異なる可能性がある。例えば、平成16年現在、もっとも多く選択されるであろう結腸切除術における、開腹手術と腹腔鏡下手術の保険点数はいずれも、32700点となっている。ただし、施設によって異なるが腹腔鏡下手術の退院日は開腹手術にくらべて数日程度早い可能性があり、その場合は1日の入院費約15,000円×入院日分医療費が腹腔鏡下手術群で安くなる可能性がある。また、診療報酬が包括医療となっている場合にはこれらの医療費の差は生じない。

2.6. 本試験の意義

本研究では、腹腔鏡下手術と開腹手術との間で生存期間や無再発生存期間は同等、また有害事象発生率も同等であることを検証する。その結果、長期成績において同等であるならば、短期成績である整容性、入院期間の短縮、早期社会復帰が可能な点で腹腔鏡下手術が優れており、進行大腸癌患者においても腹腔鏡下手術の恩恵を受けることが可能になる。進行大腸癌が腹腔鏡下手術の適応になれば、全大腸癌患者の約50-60%にその利益をもたらすことができる。また術後在院日数の短縮や医療費の削減になり、早期社会復帰は、医療経済の面からも社会に貢献できる。一方、欧米において大腸癌に対する腹腔鏡下手術および開腹手術の大規模なランダム化比較試験が行われているが、長期成績が報告された場合でもそのまま本邦に当てはめることは必ずしも妥当ではない。その理由として、欧米での大腸癌の開腹手術の治療成績は日本の治療成績と比較し生存割合が低い傾向が示されていることがあげられる。従って、わが国における進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の妥当性を評価するためには、わが国におけるランダム化比較試験が必要である。

2.7. 手術手技の品質管理

本試験は手術手技の比較試験であり、手術手技の品質管理が重要となる。そのため、術野・切除標本の写真による「15.1.手術の妥当性に関する中央判定」と、さらに手術ビデオを用いた「15.3.ビデオによる手術術式の検討」にて手術手技の品質管理を徹底して行う。また、更に腹腔鏡下手術および開腹手術についても、それぞれの手術に関して手術担当責任医を(「6.2.1.手術担当責任医」参照)で定め、手術の質を更に高める努力を行っている。これらによって質の高い試験を行うことを目指す。

2.8. 附随研究

本試験では附随研究は行わない。

3. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコルでの表記は、臨床病期分類および組織学的病期分類は TNM 分類第 6 版(UICC,2002 年版)⁽⁴⁶⁾、根治度分類、切除標本の扱い方は大腸癌取り扱い規約第 6 版⁽⁴⁷⁾に従う。

3.1. 解剖学的事項

大腸とは、盲腸・結腸および直腸をいうが、取扱い規約では肛門管をも含める。

3.1.1. 大腸の区分

大腸を次のごとく 7 つの領域に分ける。

(1) 盲腸(C)

回盲弁以下の嚢状部で、上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さとする。

(2) 上行結腸(A)

盲腸に続き、右結腸曲に至る部分をいう。

(3) 横行結腸(T)

右および左の結腸曲に挟まれた部分をいう。

(4) 下行結腸(D)

左結腸曲から S 状結腸起始部(ほぼ腸骨稜の高さ)に至る後腹膜に固定された部分をいう。

(5) S 状結腸(S)

下行結腸に続く部分で、下記の直腸 S 状結腸部を除外し、腸間膜が生じる部分より岬角の高さまでとする。

注) : 直腸 S 状部: 岬角の高さより腸間膜が終わる第 2 仙椎下縁の高さまでの腸管は、解剖学的には S 状結腸であるが、外科的には直腸 S 状部とし直腸の一部として扱われている。その理由は、外科的に重要な意味をもつ脈管系が腹膜反転部より口側の固有の上部直腸と同一であり、手術に際して S 状結腸部よりもむしろ直腸と考えるからである。

(6) 直腸(R)

解剖学的には腸間膜を失った第 2 仙椎下縁の高さ以下であるが、外科的には直腸 S 状部を含み岬角の高さより恥骨直腸筋附着部上縁までとする。

(i) 直腸 S 状部(Rs)

岬角の高さより第 2 仙椎上縁の高さまで

(ii) 上部直腸(Ra)

第 2 仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで

(iii) 下部直腸(Rb)

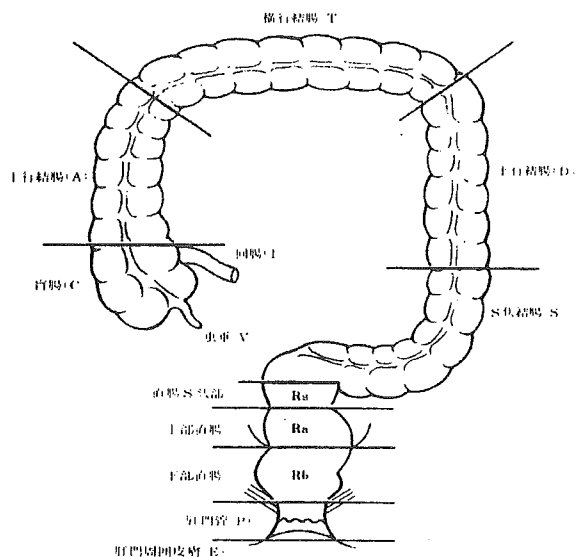
腹膜反転部より恥骨直腸筋附着部上縁まで

注) : 腹膜反転部は、直腸内腔ではほぼ Kohlrausch 皺襞(middle Houston valve)の位置に相当する。

(7) 肛門管(P)

恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までの管状部をいう。

図 3.1.1.大腸区分



3.2. 病期分類規準

3.2.1. 臨床病期分類(TNM 分類)

T-原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ) : 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤

T1 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 固有筋層を越え、漿膜下層または腹膜被膜のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤する腫瘍

T4 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍

N-所属リンパ節*

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 1~3 個の所属リンパ節

N2 4 個以上の所属リンパ節

*) 短径 8mm 以上をリンパ節転移陽性とする

M-遠隔転移

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

表 3.2.1. 病期分類

病期	T-原発腫瘍	N-所属リンパ節	M-遠隔転移
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1,T2	N0	M0
IIA 期	T3	N0	M0
IIB 期	T4	N0	M0
IIIA 期	T1,T2	N1	M0
IIIB 期	T3,T4	N1	M0
IIIC 期	T に関係なく	N2	M0
IV 期	T, N に関係なく		M1

pTNM 病理学的分類

pT, pN, pM 各分類は T, N, M、各分類に準じる。

pN0 と判定するには、通常の所属リンパ節郭清では、12 個以上のリンパ節を組織学的に検索する。

通常の検索個数を満たしてなくても、すべてが転移陰性の場合、pN0 に分類する。

リンパ節構造が残っていない節外転移に関しては、明らかな静脈浸潤と判断できる場合は静脈浸潤としてリンパ節転移とはせず、それ以外の場合にはリンパ節転移として扱う。

3.2.2. 大腸癌取扱い規約(組織学的病期分類)**腫瘍の壁深達度:****1. 漿膜を有する部位:**

m : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない。

sm : 癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない。

mp : 癌が固有筋層にとどまり、それを越えていない。

ss : 癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面にでていない。

se : 癌が漿膜表面に露出している。

si : 癌が直接他臓器に浸潤している。

2. 漿膜を有しない部位:

m, sm, mp は 1 と同じ。

a₁ : 癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない。

a₂ : 癌が筋層を越えてさらに深く浸潤しているが、他臓器に浸潤していない。

ai : 癌が直接他臓器に浸潤している。

リンパ節転移

n(-) : リンパ節転移を認めない。

n₁(-) : 第 1 群リンパ節に転移を認めない。 n₁(+) : 第 1 群リンパ節に転移を認める。

n₂(-) : 第 2 群リンパ節に転移を認めない。 n₂(+) : 第 2 群リンパ節に転移を認める。

n₃(-) : 第 3 群リンパ節に転移を認めない。 n₃(+) : 第 3 群リンパ節に転移を認める。

n₄(-) : 第 4 群リンパ節に転移を認めない。 n₄(+) : 第 4 群リンパ節に転移を認める。

腹膜播種性転移:

P₀ : 播種性腹膜転移を認めない。

P₁ : 近接腹膜にのみ播種性転移を認める(合併切除可能なもの)。

P₂ : 遠隔腹膜に少数の転移を認める(卵巣にのみ転移が存在する場合には P₂ とする)。

P₃ : 遠隔腹膜に多数の転移を認める。

肝転移

H₀ : 肝転移を認めない。

H₁ : 一葉にのみ転移を認める。

H₂ : 両葉に少数散在性(4 個以内)に転移を認める。

H₃ : 両葉にわたり多数散在性(5 個以上)に転移を認める。

肝以外の遠隔他臓器転移

M(-) : 遠隔他臓器転移が認められないもの。

M(+) : 遠隔他臓器転移が認められるもの。

stage	壁深達度	リンパ節転移	腹膜転移	肝転移	腹腔外遠隔転移 他臓器転移	
0	m	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)	
I	Sm,mp	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)	
II	ss,se,a1,a2	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)	
III	a	Si,ai	n ₁ (+)	P ₀	H ₀	M (-)
	b	壁深達度に関 係なく	n ₂ (+)、n ₃ (+)	P ₀	H ₀	M (-)
IV		n ₄ (+)	P ₁ 以上	H ₁ 以上	M (+)	

3.2.3. 手術の根治度の判定(肉眼的)

肝転移、肝以外の遠隔他臓器転移、腹膜播種性転移がなく、さらに切除断端および剥離面における癌浸潤もなく、n-numberより大または同等の場合を根治度 A(cur A)とする。P0であってもp(+)(細胞学的あるいは組織学的に腹膜播種性転移があることが確認された場合は根治度 B(cur B)に入れる。

リンパ節郭清の程度による大腸切除の分類

大腸切除術をリンパ節郭清の程度(dissection=D)により次の4種に分類する。

- D0: 第一群のリンパ切郭清を行わないか、またはその郭清の不完全な大腸切除術、あるいは単に主腫瘍のみを切除したもの
- D1: 第1群リンパ節のみの郭清を伴う大腸切除を行ったもの
- D2: 第1群および第2群リンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの
- D3: 第1群、第2群および第3群のリンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

切除断端における癌浸潤の有無の判定

- OW: 近位(口側)断端
- AW: 遠位(肛門側)断端
- EW: 垂直(剥離)断端

表 3.2.3.: 手術の肉眼的根治度判定。

根治度	手術内容					
	M	P	H	D;N(+)	EW	OW,AW
根治度 A	M(-)	P0	H0	D ≥ N	(-)	(-)
根治度 B	M(+) 切除遺残なし	P1,2 切除遺残なし	H1,2 切除遺残なし	D < N で遺残なし	(+) でも遺残なし	(+) でも遺残なし
根治度 C	M(+) 切除遺残あり	P(+) 切除遺残あり	H(+) 切除遺残あり	D < N で遺残あり	(+) でも遺残あり	(+) でも遺残あり

3.3. 病理組織学的分類

1. 良性上皮性腫瘍
2. 悪性上皮腫瘍
 - ・ 腺癌 Adenocarcinoma
 - 高分化腺癌 Well differentiated adenocarcinoma (wel)
 - 中分化腺癌 Moderately differentiated adenocarcinoma (mod)
 - 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - ・ 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
 - ・ 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
 - ・ 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
 - ・ 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
 - ・ その他の癌 (Miscellaneous carcinomas)
3. カルチノイド腫瘍
4. 非上皮性腫瘍
5. リンパ系腫瘍
6. 分類不能の腫瘍
7. 転移性腫瘍
8. 腫瘍性病変

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

臨床病期分類および組織学的病期分類は TNM 分類第 6 版 (UICC 2002 年版)、根治度分類は大腸癌取り扱い規約第 6 版に従う。

4.1. 適格規準 (組み入れ規準)

- 1) 大腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に大腸癌 (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。
- 2) 内視鏡検査および術前画像検査 (注腸造影検査または上腹部・骨盤 CT) を用いて総合的に判断される腫瘍の占居部位が、腫瘍の主占居部位が盲腸 (C)、上行結腸 (A)、S 状結腸 (S)、直腸 S 状部 (Rs) のいずれかである。
- 3) 術前画像診断にて以下のすべてを満たす。
 - i) T3、T4 (TNM 分類) ただし、他臓器浸潤 si、(大腸癌取り扱い規約) を除く
 - ii) N0-2 (TNM 分類)
 - iii) M0 (TNM 分類)
- 4) 内視鏡検査および術前画像検査 (注腸造影検査または上腹部・骨盤 CT) を用いた総合診断にて、多発病変を認めない。ただし、内視鏡的切除術により治癒と判断される Carcinoma in situ または粘膜内癌相当の病変は多発病変としない。
- 5) 上腹部・骨盤 CT もしくは注腸造影検査にて、腫瘍の最大径が 8cm 以下である。ただし、術前 CT と注腸造影の両方を行った場合はいずれの検査においても 8cm 以下であること。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 7) 術前の下剤を用いた腸管洗浄が不十分になると判断される腸閉塞が無い。
- 8) 腸管 (胃を含む) 切除を伴う手術の既往 (虫垂切除術を除く) がない。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 下記の検査所見を総て満たす。(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 白血球数 $\geq 3,000 / \mu\text{l}$
 - ② 血小板数 $\geq 100,000 / \mu\text{l}$
 - ③ GOT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ④ GPT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$
 - ⑥ Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 11) 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。

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症を有している。
- 5) 高度肺気腫、肺線維症を有している。
- 6) ステロイド剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている。