

T, Yasuda K, Noguchi T, Shiraishi N,
Kitano S. Laparoscopic surgery for
rectal cancer-single institute phase II
study. oral presentation. APDW2009
9.27-30 Taipei .

- (3) Kitano S,:Laparoscopic vs. open
hemicolectomy for colon cancer. Indian
Association of Gastrointestinal
Endosurgeons (IAGES) 9th National
Conference and Workshop on Minimal
Access Surgery, 2.19.2010, New Delhi,
India. (Invited Speaker)
- (4) Ueda Y. Laparoscopic Colonic Surgery
in the Elderly. 9th Asia Pacific Congress
of Endoscopic Surgery. 11.4-6 China
2009

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法確立に関する研究

研究分担者 島田 安博 国立がんセンター中央病院 消化器内科

研究要旨 Stage III大腸がんに対する術後補助化学療法の有効性検証を目的として、JCOG0205 を実施し、現在追跡中である。両群を合わせた無再発生存割合や全生存割合は、海外の報告と比較して良好である。次期比較試験計画として CAPS 試験を立案し、研究計画書を完成し、2010年3月から症例登録を開始した。

A. 研究目的

再発高危険群とされる Stage III大腸がんに対して、術後補助化学療法の標準治療確立を大規模 RCT にて Evidence-based で樹立することを目指す。手術成績や再発に関するフォローアップが海外と異なる国内医療環境における標準治療評価を特徴とした研究である。

B. 研究方法

JCOG0205 試験(5FU+I-LV 対 UFT+LV) は登録終了し、すでに予定の抗がん剤治療も投与が終わっている。現在追跡調査にて、再発、生存、二次がん発生などについて検討をしている。

次期試験のデザインについて CAPS 試験を検討し、研究計画書を作成し、症例登録を開始した。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い遵守する。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

本試験での主評価項目である無再発生存割合や全生存割合は、モニタリングレポー

トにより定期的に報告され、その内容は研究代表者の報告に記述されている。海外での治療成績と比較してもいづれも良好である。特に再発後の抗がん剤治療や転移切除により、再発から死亡までの期間が大幅に延長した事実が報告されている。

本年度は、次期研究である CAPS 試験研究計画書を作成し、JCOG 臨床試験審査委員会、施設 IRB 承認を得て、3月から症例登録を開始した。JCOG0910(CAPS) 研究計画書の概略を示す。

目的：

Stage IIIの結腸癌(C, A, T, D, S)、直腸S状部癌、直腸癌(Raのみ) 治癒切除(R0)患者を対象として、経口抗癌剤 S-1 療法の術後補助化学療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である capecitabine 療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることを検証する。Primary endpoint：無病生存期間(Disease-free survival)、Secondary endpoints：全生存期間(Overall survival)、有害事象発生割合

対象：

- 1) 手術標本の病理組織学的診断により大腸腺癌と診断されている。
- 2) 手術所見および切除標本所見による主占居部位が盲腸から上部直腸(C.A.T.D. S.R.S.Ra)と診断されている。

- 3) 大腸癌取扱い規約（第7版）にて組織学的病期が Stage III である。
- 4) 組織学的壁深達度が pMP 以深の同時性大腸多発癌がない。
- 5) D2 あるいは D3 の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が行われた。
- 6) 大腸切除術において R0 切除がなされている。
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 8) PS (ECOG) : 0、1 である。
- 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) 通常食の経口摂取が可能であり経口薬の内服ができる。
- 11) 術後 8 週以内に術後補助化学療法を開始できる。
- 12) 重要臓器機能が十分保持されている。
- 13) 本試験参加について、本人からの文書による同意が得られている。

治療：

A 群 (Capecitabine 群)

1 日 capecitabine 2,500 mg/m² を 14 日間連日経口投与した後、7 日間の休薬期間を設ける。1 日量の capecitabine を朝食後と夕食後 30 分以内の 2 回に分けて内服する（1 コース=3 週間）。計 8 コースの投与を行う。

B 群 (S-1 群)

1 日 S-1 80 mg/m² を 28 日間連日経口投与した後、14 日間の休薬期間を設ける。1 日量の S-1 を朝食後と夕食後の 2 回に分けて内服する（1 コース=6 週間）。計 4 コースの投与を行う。

予定登録数と研究期間：

予定登録患者数：1,550 名。

登録期間：3 年

追跡期間：登録終了後 6 年

総研究期間：9 年

D. 考察

リンパ節転移陽性大腸がんに対する術後補助化学療法のが国の標準治療法は、5Fu+ 1-LV 点滴静注療法である。JCOG0205 の臨床試験の結果、UFT+LV 経口抗がん剤の有用性が検証された場合、経口抗がん剤による術後補助療法の妥当性を示すことができ、さらに来院頻度が少なくすむ、静脈確保による苦痛がない、点滴時間の拘束が不要などという経口剤のメリットを有する標準治療を確立することができる。一方、抗がん剤薬価の高騰により、最近では医療費を含めた標準治療の確立を検討する必要が発生している。特に患者数の急激な増加をみている大腸癌においては重要な視点と考える。次期 CAPS 試験では、臨床現場での受容可能性、医療費を含めて、国内の優れた外科手術に追加すべき術後補助療法を検討することを目的とした。さらに、JCOG0205、CAPS 試験他の国内大規模 RCT 成績から、再発高危険群の絞り込みを行い、oxaliplatin 併用療法の治療対象を再度検討したい。その前段階として、経口抗がん剤の最適な薬剤を選出すべく、連続的な RCT を実施することにした。

E. 結論

Stage III 大腸癌における術後補助療法の確立のために、JCOG0205、CAPS 試験を計画実施している。国内医療環境、医療費を考慮した RCT を計画実行することにより、国内において最適な治療レジメンを確立することを目指している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hmaguchi T,

- Shimada Y. Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and its metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 65(3):467-471, 2010
2. Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, Sato A, Moriya Y. for the colorectal cancer study group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol*, 39(6): 406-409, 2009.
3. Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T, Ito Y, Masaki T, Yamaguchi S, Kondo Y, Saito N, Kato T, Ohue M, Higashino M, Moriya Y. Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Current therapeutic strategies for anal squamous cell carcinoma in Japan. *Int J Clin Oncol*, 14(5):416-420, 2009.

なし
3. その他
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

Ⅲ. 研究成果の刊行物に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松井孝至, 固武健二郎	海外の大腸癌ガイド ラインとの相違点	杉原健一	ガイドラ イン サポー ト ハン ドブック 大腸癌 2009年版	医薬ジャ ーナル社	東京	2010	27-35

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松井孝至, 固武健二郎	大腸癌治療ガイドラインの 有効活用法	臨床外科	65	48-53	2010
Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hmaguchi T, <u>Shimada Y</u>	Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and its metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy	Cancer Chemother Pharmacol	65(3)	467-471	2010
Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, <u>Moriya Y</u>	Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single-center experience	Ann Surg Oncol	16	289-296	2009
Ishiguro S, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Kusters M, <u>Moriya Y</u>	Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period	Surgery	145(2)	189-195	2009
Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, <u>Moriya Y</u>	A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, with focus on the patterns of local recurrence	Annals of Surgery	249(2)	229-235	2009

Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer	Int J Colorectal Dis	24	1085-1090	2009
Kobayashi Y, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Optimum lymph node dissection in clinical T1 and clinical T2 colorectal cancer	Dis colon Rectum	52	942-949	2009
<u>Kanemitsu Y</u> , Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, <u>Shimada Y</u> , Nakamura K, Sato A, <u>Moriya Y</u> . for the colorectal cancer study group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group	A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy folowed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603	Jpn J Clin Oncol	39(6)	406-409	2009
Yamanashi T, Nakanishi Y, Fujii G, Akishima-Fukasawa Y, <u>Moriya Y</u> , Kanai Y, Watanabe M, Hirohashi S	Podoplanin expression identified in stromal fibroblasts as a favorable prognostic marker in patients with colorectal carcinoma	Oncology	77	53-62	2009
Akasu T, <u>Sugihara K</u> , <u>Moriya Y</u>	Male urinary and sexual function after mesorectal excision alone or in combination with extended lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer	Ann Surg Oncol	10	2779-2786	2009
Takashima A, <u>Shimada Y</u> , Hamaguchi T, Ito Y, Masaki T, Yamaguchi S, Kondo Y, <u>Saito N</u> , Kato T, <u>Ohue M</u> , Higashino M, <u>Moriya Y</u> , for the Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group	Current therapeutic strategies for anal squamous cell carcinoma in Japan	Int J Clin Oncol	14	416-420	2009
固武健二郎, <u>松井孝至</u> , 大木いずみ	ICに役立つ大腸癌の疫学データ	外科治療	101	427-434	2009
Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Ka	Timing of Relapse and Outcome after Curative Resection for Colorectal Cance	Digestive Surgery	26(2)	249-255	2009

meoka S, Saito Y, Takahashi K, <u>Hase K</u> , Ohya, M, Maeda K, Hira i T, Kameyama M., Shirouzu K., Sugihara, K.	r: A Japanese Multicenter Study				
Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, Yamaguchi K, Ishikubo T, <u>Yatsuoka T</u> , Tanaka Y, Akagi K.	Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B	Carcinogenesis	30(3)	494-499	2009
Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, <u>Saito N</u> .	Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer	Br J Surg.	96(9)	1058-1065	2009
Okabayashi K, <u>Hasegawa H</u> , Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Kubota T, Kitagawa Y	Combination chemotherapy of biweekly-irinotecan (CPT-11) plus tegafur/uracil (UFT) and leucovorin(LV) for patients with metastatic colorectal cancer: phase I/II study in Japanese patients	Cancer Chemother Pharmacol	63	501-507	2009
石川敏昭、植竹宏之、 <u>杉原健一</u>	アジュバント／ネオアジュバント化学療法の進歩と未来	モダンフィジシャン	29	954-958	2009
植竹宏之、石川敏昭、 <u>杉原健一</u>	大腸がん術後補助療法における欧米と日本の相違点	臨床腫瘍プラクティス	5(3)	305-307	2009
小林宏寿、 <u>杉原健一</u>	大腸癌取扱い規約と大腸癌治療ガイドライン	医学のあゆみ	230(10)	959-964	2009
石黒めぐみ、石川敏昭、植竹宏之、 <u>杉原健一</u>	大腸がんの術後補助化学療法、今後の展望	Mebio	26(10)	116-123	2009
Shiozawa M, Sugano N, Tsutida K, Morinaga S, <u>Akaike M</u> , Sugimasa Y	A phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan(cpt-11) in patients with advanced colorectal cancer	J Cancer Res Clin Oncol	135	365-370	2009
Sato T, Oshima T, Yoshihara K, Yamamoto N, Yamada R, Nagano Y, Fujii S, Kunisaki C, Shiozawa M, <u>Akaike M</u> , Rino Y,	Overexpression of the fibroblast growth factor receptor-1 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer	ONCOLOGY REPORTS	21	211-216	2009

Tanaka K, Masuda M and Imada T					
Noura S, <u>Ohue M</u> , Seki Y, Tanaka K, Motoori M, Kishi K, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Tsukuma H, <u>Murata K</u> , Kameyama M.	Second Primary Cancer in Patients with Colorectal Cancer after a Curative Resection	Dig Surg.	26	400-405	2009
Noura S, <u>Ohue M</u> , Seki Y, Yano M, Ishikawa O, Kameyama M.	Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection	Dis Colon Rectum.	52	1312-20	2009
井出義人, 三上恒治, 村田幸平	進行再発大腸癌に対する全身化学療法併用肝動注の検討	癌と化学療法	36(1 2)	2172-217 4	2009
岡島正純, 吉満政義, 池田聡, 檜井孝夫	消化器癌の診断・治療 結腸癌 - 治療の実際 -	消化器外科	32 (5)	909-918	2009

