

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

本プロトコールでの表記は、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)

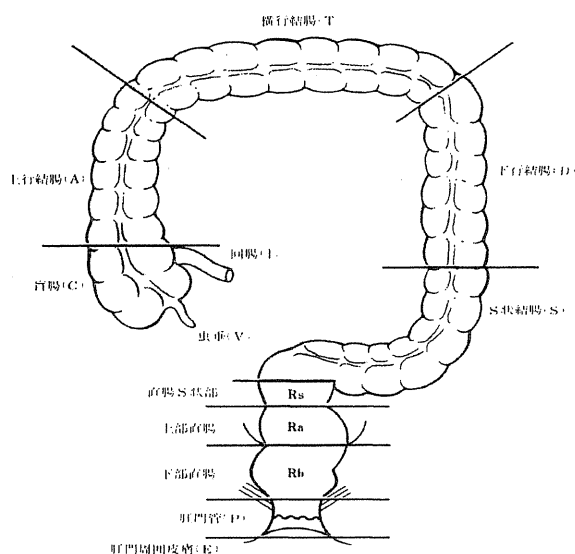
腹膜反転部より恥骨直腸筋附着部上縁まで

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
IIIB 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(-)	P ₀	H ₀	D ≥ N	(-)	(-)
根治度 B	M(+) 切除遺残なし	P _{1,2} 切除遺残なし	H _{1,2} 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みたし、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めない)。
- 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。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が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ことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票をFAX送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局 : 猪股雅史

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学医学部第 1 外科

TEL: 097-586-5843 FAX: 097-549-6039

E-mail: inomata@med.oita-u.ac.jp

研究事務局不在の場合の連絡先

衛藤 剛

大分大学医学部第 1 外科

TEL: 097-586-5843 FAX: 097-549-6039

E-mail: teto@med.oita-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAX など)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、飽くまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(藤本らによる: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.444} × 身長(cm)^{0.663} × 88.83 ÷ 10000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量が若干異なるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②局在部位(盲腸、上行結腸/S 状結腸、直腸 S 状部)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコール治療

プロトコール治療は以下のとおり。

A 群: 開腹手術による大腸切除術(以下、開腹手術群)

B 群: 腹腔鏡下での大腸切除術(以下、腹腔鏡下手術群)

両群とも術後病理所見にて p-stage I、II (TNM 分類)と判断された患者は手術療法終了時点でプロトコール治療完了とし、p-stage III (TNM 分類)と判断された患者に対しては術後補助化学療法として 5-FU+I-LV 療法を行う。

登録後 28 日以内にプロトコール治療の手術療法を行う。28 日以内に手術療法が行えなかった場合(開始が 28 日を超えた場合)はその理由を治療前報告用紙に記載すること。

登録後、手術までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合に手術を行うか中止するかは担当医の判断によるが、手術を行った場合には「治療前記録用紙」に、中止した場合には「治療終了報告用紙」に担当医の判断の詳細を記載すること。

以下、手術が行われた翌日を術後 1 日と数える。

6.2. 手術療法

A・B 群の相違は大腸切除術に伴う手術操作を開腹手術で行うか腹腔鏡下手術で行うかであり、腸管の切除範囲、リンパ節の郭清範囲などは同等の手術が行われる。その為、両群で異なる部分(術者、手術操作のどの部分を開腹・腹腔鏡下で行うのか、皮膚切開の範囲など)をそれぞれ規定し、両群で共通の部分(切除・郭清範囲などの大腸切除術の規定、写真撮影など)は、「6.2.4.手術規定(両群共通)」として記載する。

6.2.1. 手術担当責任医

研究代表者は、以下の規準に従って、各参加施設の担当医から開腹手術、腹腔鏡下手術の手術責任担当医をそれぞれ決定する。

1) 開腹手術担当責任医

開腹下の大腸切除術の術者経験が 30 例以上ある。

2) 腹腔鏡下手術担当責任医

腹腔鏡下大腸切除術および開腹下の大腸切除術の術者経験がそれぞれ 30 例以上ある。

各手術担当責任医の名簿は研究代表者が管理を行う。(「16.8.手術担当責任医」参照)

A 群: 開腹手術群では、開腹手術担当責任医が、B 群: 腹腔鏡下手術群では腹腔鏡下手術担当責任医がそれぞれ執刀もしくは手術に参加することとする。

6.2.2. A 群: 開腹手術群:

開腹にて大腸切除術を行う。手術全過程において、気腹操作を行ってはならない。

1) 術者

開腹手術担当責任医が執刀する。担当責任医が執刀しない場合にも担当責任医が必ず助手として手術に参加すること。

2) 皮膚切開の範囲

皮膚切開の位置、大きさは規定しない。

3) 手術操作を行う部位

「腹腔内の検索」、「腸管の授動」、「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「腸管の切除および辺縁血管の処理」、「再建」、「併施手術」などすべての手術操作を開腹創から施行する。

手術操作とは、「6.2.4.手術規定」の「1) 大腸切除術」および「2) 併施手術」に含まれる手術操作を指す。

6.2.3. B 群:腹腔鏡下手術群:

二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて大腸切除術を行う。

1) 術者

腹腔鏡下手術担当責任医が執刀する。担当責任医が執刀しない場合にも担当責任医が必ず助手として手術に参加すること。

2) 皮膚切開の範囲

- i) port の位置、本数、種類、小開腹創の位置は規定しない。
- ii) 小開腹創は 1 カ所のみで、皮膚切開の大きさは 8cm 以下とする。
- iii) 術中合併症のコントロールや軽度の他臓器浸潤(腫瘍近傍の大網・腹膜に軽度浸潤している)の合併切除に必要と判断される場合は、8cm を超えて小開腹創を延長してもよい。この場合は本試験で定義する「開腹移行(11.3.3.参照)」とする
- iv) 腫瘍を摘出するためだけに 8cm を超える皮切が必要となった場合は、小開腹創を 8cm を超えて延長してもよい。この場合は本試験で定義する「開腹移行」とはしない。
- v) 上記 iii)iv)いずれの場合も、小開腹創を 8cm を超えて延長する場合には必ず腹腔鏡下手術担当責任医が判断し、カルテ(もしくは手術記録)と CRF にその理由を記載する。

3) 手術操作を行う部位

- i) 「腹腔内の検索」、「腸管の授動」はすべて腹腔鏡下で行う。
 - ii) 「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「併施手術」は原則としてすべて腹腔鏡下にておこなうが、これらの手術操作の一部を 8cm 以下の小開腹創より行っても良い。
 - iii) 「腸管の切除および辺縁血管の処理」、「再建」については、「腹腔鏡下」もしくは「8cm 以下の小開腹創から」のいずれの方法で行うかについては規定しない。
- 手術操作とは、「6.2.4.手術規定」の「1)大腸切除術」および「2)併施手術」に含まれる手術操作を指す。

4) その他

- i) 術中合併症(腹腔内出血や臓器損傷)や、肝臓・腹壁などへの高度浸潤が発見され、それらへの対処のために 8cm 以上の開腹が必要となった場合には、腹腔鏡下手術を中止し開腹下にて手術を行う。(「11.3.3.開腹移行割合」も参照)
- ii) 術中合併症などによって HALS(Hand assisted laparoscopic surgery:小開腹創から手を挿入して手術操作を行う方法)が必要となった場合、担当責任医の判断によって HALS を行っても良い。ただし、術前から HALS を予定して手術を計画してはならない。HALS を行った場合は、その詳細についてカルテ(もしくは手術記録)と CRF に記載する。
- iii) いわゆる「sliding window 法」*1、「moving window 法」*1、「吊り上げ法」*2 などによる手術は行わない。

*1:専用器具を用いて小開腹創を牽引・移動させそこから手術操作を行う手術。

*2:専用器具を用いて小開腹創を吊り上げ、腹腔内に出来た空間で手術操作を行う手術。

6.2.4. 手術規定（両群共通）

1) 大腸切除術:

両群とも、以下の①～⑤の順序で大腸切除術を行う。ただし、②「腸管の授動」と③「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」については、どちらを先に行うかは規定しない。

① 腹腔内の検索

手術開始直後に腹腔内の検索（肝転移、腹膜転移、第4群リンパ節転移の有無など）を行う。必要に応じて、術中の生検、細胞診検査を施行する。

術中のセンチネルリンパ節生検に関する操作（tracerの注入、センチネルリンパ節の同定、生検）は行わない。

その他、試験的な操作を術中に行う場合は、事前に研究事務局に相談すること。

② 腸管の授動

手術操作に必要な腸管の授動を行う。

③ リンパ節郭清および主幹動脈の処理:

中枢方向の第3群リンパ節までのリンパ節郭清および主幹動脈の処理を行う。

腸管軸方向のリンパ節郭清は腸管切除線と同じ範囲とする。第2群リンパ節腫大が発見された場合や第3群リンパ節の腫大があるために、第4群リンパ節の切除や神経の切除が必要な場合は第4群リンパ節切除や自律神経非温存手術を行っても良い。その場合は詳細をカルテ（もしくは手術記録）とCRFに記載する。

主占居部位毎の中枢方向のリンパ節郭清および主幹動脈の処理の範囲を以下に示す。

主占居部位が盲腸・上行結腸の場合:

腫瘍の占居部位と主幹動脈（回結腸動脈、右結腸動脈、中結腸動脈）の走行との関係から、切離する主幹動脈（回結腸動脈、右結腸動脈、中結腸動脈）と郭清するリンパ節〔回結腸根リンパ節（#203）、右結腸根リンパ節（#213）、中結腸根リンパ節（#223）、中結腸リンパ節（#222）〕の組合せを決定する。

3群リンパ節郭清（#203、#213、#223）は、Surgical Trunk部（上腸間膜静脈の右側・腹側部分）を郭清する。

主占居部位がS状結腸・直腸S状部の場合:

下腸間膜動脈を根部で切離し、下腸間膜動脈根部周囲のリンパ節（#253）を郭清する。左結腸動脈を温存して#253番のリンパ節郭清を施行してもよい。

④ 腸管の切除および辺縁血管の処理:

辺縁血管（marginal vessels: 腸間膜付着側を腸管に添うように走行する血管）の処理を行い、口側・肛門側のどちら側も腫瘍辺縁より最低5cm離れた部分で腸管を切除する。ただし、直腸S状結腸部の肛門側は最低3cm離れた部分で腸管を切離する。

⑤ 再建:

外科的再建の方法は規定しない。

2) 併施手術

プロトコル治療である大腸切除術以外に、以下の手術を併施しても良い。いかなる併施術式であっても手術時間、出血量、合併症などは大腸癌の手術に含める。

- i) がんが疑われない胆嚢の良性疾患（胆石、胆嚢ポリープなど）に対する胆嚢摘出術
- ii) 腹腔内からの鼠径ヘルニアに対する手術（ヘルニア門縫縮術、メッシュ法など）
- iii) 体表面の良性疾患に対する小手術（ヘルニア根治術、脂肪腫の切除など）

3) 写真撮影:

以下のタイミングで術野の写真撮影を行う。撮影部位・方法については「6.2.8.手術の妥当性の中央判定の為の写真撮影」を参照。

- 1) 「③リンパ節郭清および主幹動脈の処理」後から⑤「再建」前までの間に、リンパ節郭清の程度の撮影を行う。
- 2) 閉腹直後に物差しを添えて(小)開腹創の撮影を行う。
- {3) 術後～検体処理前に切除した腸管を腸間膜の反対側で切り開いて写真撮影を行う。}

6.2.5. 手術療法の治療中止規準・後治療(抜粋)

以下に手術療法に関するプロトコール治療中止規準および後治療の規定の抜粋を記載する。プロトコール治療全体については「6.4. プロトコール治療中止・完了規準」および「6.6.後治療」を参照。

プロトコール治療中止規準

以下の場合にはプロトコール治療を中止し、適切な手術を施行する。

- ① 手術開始後に、肝転移、腹膜転移、第4群リンパ節転移などを認め、根治度A(Cur A)が施行不可能と判断される場合。
- ② 手術開始後に、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤(高度他臓器浸潤*)が認められた場合。(他臓器浸潤の根治度A(Cur A)が施行可能であってもプロトコール治療中止とする。)

腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤の場合には浸潤部分の切除を行い、プロトコール治療中止とはしない。
- ③ 術中合併症にてプロトコールに沿った手術の継続が困難となった場合

*:高度他臓器浸潤の定義

本試験においては、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤を高度他臓器浸潤とする。

B群:腹腔鏡下手術群の後治療規定

プロトコール治療中止後の手術操作を開腹へ移行して行うか腹腔鏡下で継続するかについては規定しない。この場合も、小開腹創を8cmを超えて延長する場合には必ず腹腔鏡下手術担当責任医が判断し、カルテ(もしくは手術記録)とCRFにその理由を記載する。

6.2.6. 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 :猪股雅史

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学医学部第1外科

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: inomata@med.oita-u.ac.jp

研究事務局不在の場合の連絡先

衛藤 剛

E-mail: teto@med.oita-u.ac.jp

6.2.7. 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。

周術期管理とは以下の内容を含む。

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・方法など。

6.2.8. 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で確認するために、術野、(小)開腹創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。腹腔鏡下手術の術野は、カラープリンター、スライド用フィルム、ビデオテープのプリントも可とする。

また、デジタルカメラなどで撮影した場合、画像をプリントアウトせず、画像ファイルを記憶したメディア(フロッピーディスクもしくはSDカードなどの記録媒体)を直接郵送しても良い。ただし、その場合は下記3)に従ってファイル名を変更し、撮影部位などの同定が可能となるように注意すること。電子メールなどに画像ファイルを添付して送ることは不可とする。

1) 撮影時期

①術野

A群・B群共通：6.2.4.1)「③リンパ節郭清および主幹動脈の処理」後から⑤「再建」前まで。

②開腹創

A・B群共通：手術終了直後。

③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：

①術野 (最低1枚)

i) 主占居部位が盲腸、上行結腸の場合：

回結腸動静脈根部(切離部)から上腸間膜静脈の中枢側への右腹側(いわゆる Surgical Trunk 部)を撮影し、中枢方向の郭清の程度を記録する。右結腸動静脈根部、中結腸動静脈根部(または右枝分岐部)をリンパ節郭清のために切離した場合には、各々の血管処理部が判るように撮影する。

ii) 主占居部位がS状結腸、直腸S状部の場合：

下腸間膜動脈を根部で切離した後に下腸間膜動脈根部周囲を撮影し、中枢方向の郭清の程度を記録する。左結腸動脈を温存して253番のリンパ節郭清を行った場合には、下腸間膜動脈根部から左結腸動脈分岐部までの253番のリンパ節郭清の程度並びに上直腸動脈切離部が判明できるように撮影する。

②開腹創 (最低1枚)

A群は開腹創、B群は創長が一番大きい創(通常は腸管を摘出する小開腹創)を、物差しを添えて写真撮影を行う。

③切除標本 (最低1枚)

腸間膜の反対側で切除した腸管を切り開く。切開線が病変部に当たる場合には、これを避けて切り開く。腫瘍の辺縁から口側および肛門側の腸管切除断端までの距離がわかるように物差しを添えて、腸管内腔面より切除標本全体の写真撮影を行う。

合計撮影枚数(最低枚数)はA群・B群とも3枚となる。

術野、開腹創および切除標本については、実際の写真の例を示す。

3) 写真の裏の記載項目/画像ファイル名の設定

以下の項目を、それぞれの写真の裏に記載する、もしくはそれぞれの画像のファイル名とする。

- ・ 症例登録番号： 患者氏名・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。
注) ファイルで送付する場合でも、上記の個人が特定できる情報は記載しないように注意すること。
- ・ 治療群： A群、B群のどちらか。
- ・ 撮影部位： 上記の①～③の番号 {①：術野、②：開腹創、③切除標本}

例) 写真の裏の場合： 「症例番号〇〇番、A群、②」

ファイル名の場合： 「No〇〇_A_2.jpg」

4) 写真/画像ファイルの送付

撮影した写真は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4週間以内に研究事務局に郵送にて送付する。

画像ファイルは、上記3)に従ってファイル名を設定してメディア（フロッピーディスクもしくはSDカードなどの記録媒体）に保存し、手術終了後4週間以内に研究事務局に郵送にてメディアを送付する。画像ファイルを送付した場合も、プリントアウトした写真をカルテに保存するか、撮影を行った事をカルテに記載する。

送付先：猪股雅史

大分大学医学部第1外科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

TEL：097-586-5843（直通）

FAX：097-549-6039

5) 写真/画像ファイル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8週間が経過しても写真/画像ファイル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施設コーディネーターに行う。

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、施設コーディネーターに対して、すみやかに写真/画像ファイル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施設コーディネーターに通知する。

B 群： ①術野-ii) 主占居部位がS状結腸、直腸 S状結腸部の場合
 左結腸動脈温存 左結腸動脈非温存



図 6. 2. 7b ②開腹創
 A 群

B 群

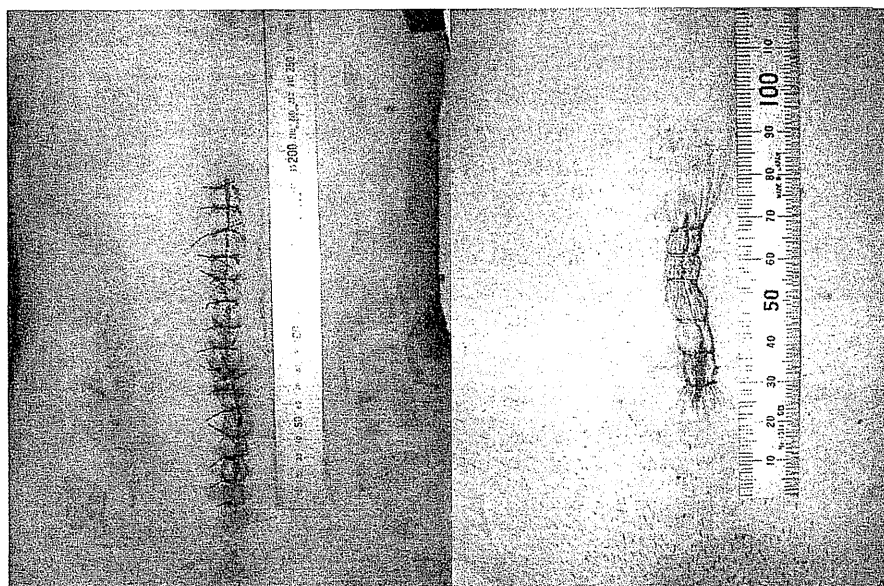
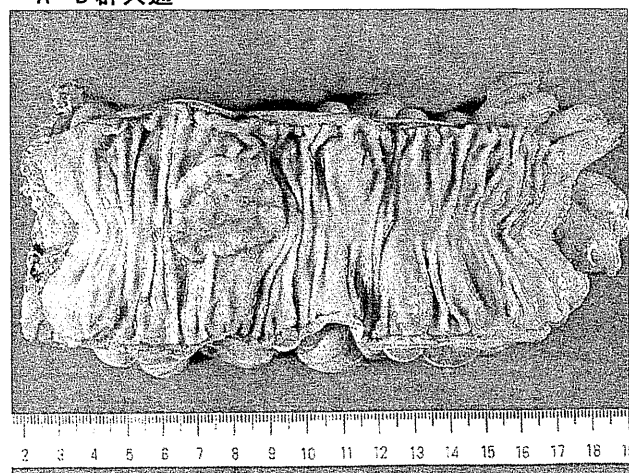


図 6. 2. 7c ③切除標本
 A・B 群共通



6.3. 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 (TNM 分類)、すなわち、リンパ節転移陽性と診断された場合、「6.3.1. 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

術後 9 週以内 (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

- 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

6.3.1. 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-stage III (TNM 分類) である。
- 2) 術後補助化学療法開始投与日の Performance status: ECOG が 0, 1 のいずれかである。
- 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。

6.3.2. 術後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)下記に示す「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。前コースのすべての投与にて減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には、次回コースより投与可能条件の確認を2週間毎としても良い。ただし、減量・延期が行われた場合には次の投与から投与可能条件の確認を各投与日毎(1週間毎)とする。

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、前回の投与可能条件の確認で減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には投与予定日に生化学検査の結果が出ない場合でも、投与予定日の WBC、PLT および投与日予定日前2週間以内の最新の GOT、GPT、T-Bil 値に基づいて担当医が投与の可否を判断してもよい。
 - i) 白血球数 $\geq 3,000 / \text{mm}^3$
 - ii) 血小板数 $\geq 100,000 / \text{mm}^3$
 - iii) GOT $\leq 100 \text{IU/l}$
 - iv) GPT $\leq 100 \text{IU/l}$
 - v) T-Bil $\leq 2.0 \text{mg/dl}$
- 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-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) 白血球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$ がみられた場合
- 2) 血小板数 $< 25,000 / \text{mm}^3$ 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

6.3.3. 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

6.4. プロトコル治療中止・完了規準

6.4.1. 手術療法完了の定義

両群とも、術後に病理診断が判明した時点(病理診断レポート/報告書の発行日)で、手術療法完了とする。

6.4.2. プロトコル治療完了の定義

- ・ p-stage II (TNM 分類)の患者においては、手術療法完了の場合にプロトコル治療完了とする。
- ・ p-stage III (TNM 分類)の患者においては手術療法完了後、3コースの術後補助化学療法が終了した場合にプロトコル治療完了とする。

6.4.3. プロトコル治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

① 以下のいずれかによりプロトコル治療無効と判断

- i) 手術開始後に、肝転移、腹膜転移、第4群リンパ節転移などを認め、根治度 A (Cur A) が施行不可能と判断される場合。
- ii) 手術開始後に、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤(高度他臓器浸潤*)が認められた場合。他臓器浸潤の根治度 A (Cur A) が施行可能であってもプロトコル治療中止とする。
腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤の場合には浸潤部分の切除を行い、プロトコル治療中止とはしない。
* : 高度他臓器浸潤の定義: 本試験においては、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤を高度他臓器浸潤とする。
- iii) 術後病理診断にて組織学的根治度 A (CurA) が達成されなかった場合。
- iv) 術後補助化学療法中に再発が認められた場合。
- v) 術前に原発巣より口側に存在する大腸多発癌の検索が出来ず、術後補助化学療法中に、術後の大腸内視鏡などで多発癌が発見され、内視鏡的粘膜切除を除く手術が必要となった場合。

② 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合

- i) 術中合併症にてプロトコルに沿った手術の継続が困難となった場合
- ii) 術後補助化学療法開始規準を満たさず、術後 9 週間以内に術後補助化学療法が開始できなかった場合。
- iii) 投与可能条件を満たさず投与予定日より 15 日以内に投与できなかった場合
- iv) 減量規準により-1 レベルに減量後、更に減量が必要となった場合。
- v) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性: CTCAEver3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
- vi) 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、プロトコル治療中止が必要と判断した場合

③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合

有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。

予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。

④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合

本人や家人の転居など、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

⑤ プロトコル治療中の死亡

他の理由によりプロトコル治療中止と判断する以前の死亡

⑥ その他、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコル中止日は⑤の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコル治療中止と判断した日とする。