

表 2.3.2.d BEV 併用療法の副作用

	N016966試験								BICC-C試験				J019380			
	XELOX+BEV(n=353)				FOLFOX4+BEV(n=342)				FOLFIRI+BEV(n=56)		mFOL+BEV(n=59)		XELOX+BEV(n=58)			
	全Grade		Grade3以上		全Grade		Grade3以上		Grade3以上		Grade3以上		全Grade		Grade3以上	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総計	351	99.4	266	75.4	340	99.4	289	84.5					58	100	34	58.6
下痢	224	63.5	77	21.8	219	64	44	12.9	6	10.7	7	10.7	32	55.2	2	3.4
悪心・嘔吐	252	71.4	38	10.8	235	68.7	25	7.3	6	10.7	3	10.7	46	79.3	1	1.7
口内炎	102	28.9	7	2	142	41.5	12	3.5					33	56.9	1	1.7
好中球/顆粒球減少症	70	19.8	25	7.1	189	55.3	138	40.4	30	53.6	17	53.6	30	51.7	9	15.5
発熱性好中球減少	4	1.1	4	1.1	15	4.4	15	4.4	3	5.4	1	5.4	0	0	0	0
手足症候群	141	39.9	42	11.9	47	13.7	6	1.8					45	77.6	1	1.7
神経毒性	296	83.9	64	18.1	281	82.2	61	17.8					55	94.8	10	17.2
消化管穿孔	3	0.8	3	0.8	1	0.3	1	0.3					0	0	0	0
出血	82	23.2	6	1.7	130	38	7	2					29	50.2	1	1.7
動脈血栓塞栓症	9	2.5	7	2	8	2.3	5	1.5					0	0	0	0
静脈血栓塞栓症	34	9.6	22	6.2	58	17	32	9.4					3	5.2	1	1.7
高血圧	62	17.6	16	4.5	70	20.5	12	3.5	7	12.5	1	12.5	16	27.6	3	5.2
蛋白尿	14	4	1	0.3	21	6.1	3	0.9					16	27.6	1	1.7
創傷治癒合併症	3	0.8	1	0.3	9	2.6	-	-	-	-	-	-	1	1.7	0	0
穿孔又は腹腔内膿瘍	4	1.1	2	0.6	10	2.9	4	1.2	4	1.2	4	1.2	0	0	0	0

3) 化学療法の自己負担額

実際の抗がん剤治療における1か月当たりの自己負担額を以下に示す。金額は6か月平均の月当たりの負担額であり、高額療養費制度を適用した場合を算出した。70歳未満(170 cm/60 kg)、一般世帯の所得水準、外来通院治療の場合、次のとおりである。BEVを併用した場合でも患者自己負担額に大きな差はない。

mFOLFOX6 療法: 62,263 円/月平均(高額療養費制度適用)

mFOLFOX6+BEV 療法: 63,761 円/月平均(高額療養費制度適用)

4) BEV 投与不適患者

「3.9. BEV 投与不適患者」に該当する場合は、BEV 特有の有害事象である消化管穿孔や血栓塞栓症などのリスクが高まるために BEV 投与は推奨されない。本試験ではこのような患者において BEV を併用しない FOLFOX 療法を行うこととする。

5) 一次治療のみをプロトコル治療とした理由

二次治療では、一次治療で使用していない薬剤を使用するため、プロトコル治療として規定することは不可能ではない。また、本試験は原発巣切除を行うことが予後を改善するかどうかを検証する試験であり、そのためには原発巣手術以外の治療を両群で厳格に揃えることが最も科学的であることから、二次治療までをプロトコル治療とすることが望ましい。しかし、想定される二次治療の選択肢がかなり幅広くなること、二次治療開始時の全身状態や、それに合わせた開始用量や減量などの条件がかなり多様になることが予想されるため、二次治療まで規定することは困難と考え一次治療終了までをプロトコル治療とした。

6) BEV 投与不適患者の場合に抗 EGFR 抗体薬併用を行わない理由

一次治療としての FOLFOX+セツキシマブ療法、FOLFIRI+パニツムマブ療法については第 II 相試験のデータしかなく、FOLFIRI+セツキシマブ療法(CRYSTAL 試験²⁸)、FOLFOX+パニツムマブ療法(PRIME 試験⁵⁰)については検証的試験のデータはあるが、いずれも化学療法先行と比較した試験であり、BEV との直接比較ではない。また、特に一次治療のオキサリプラチンベースの治療に対する抗 EGFR 抗体薬の上乗せに関する検証的試験の結果は試験によって異なっており(PRIME, COIN, NORDIC7)、一次治療として FOLFOX を用いる際に抗 EGFR 抗体薬を併用すべきか否かは明らかではない。

日本でのセツキシマブ使用後全例調査(1687 例)の最終結果が、2010 年 7 月の日本消化器外科学会で報告された。98-99%とほぼ全例において副作用が認められているものの、副作用の頻度、傾向は海外と同程度であることが判明した。しかし、間質性肺炎の発現率が 1.2%で、その全例が Grade 3 以上であり、海外で報告されている 0.3%と比較すると高い傾向がみられたことに注意が必要である。また、JCOG 大腸がんグループにおける実態調査の結果は、一次治療としてセツキシマブを使用する場合があると施設は 38 施設中 1 施設のみであった。

以上に加えて、BEV 不適の患者は極めて少数と予想されること、術後創傷治癒遅延等により BEV 開始が遅延された場合は原因が改善すれば BEV の投与が可能となること、および抗 EGFR 抗体薬をプロトコル治療とした場合の煩雑性を考慮して、現時点では本試験での抗 EGFR 抗体薬併用は行わないこととした。

一方で、現在 Cancer and Leukemia Group B (CALGB)において、一次治療における BEV とセツキシマブの直接比較が行われており、この結果によっては今後プロトコール改訂を行うことも検討する。

2.3.3. 手術治療

試験治療群の原発巣切除とは、「根治切除不能の肝転移や肺転移などの治癒切除不能因子を有し、かつ出血・狭窄・疼痛などの大腸原発巣による切迫した症状がない場合に行う大腸切除術」と定義され、原発部位では癌遺残のない大腸切除を行うことにより、原発巣の変化(増悪や腫瘍壊死)に伴う局所合併症の発生を予防し、症状出現までの時間や生存期間が延長することが期待される。症状のない切除不能の遠隔転移を伴う Stage IV 大腸癌の治療では、原発巣切除が予後に寄与したとする報告や寄与しないとする報告があるが、すべて retrospective な検討であり前向き研究による報告は一つもない。その中でも大規模な報告が3つあり、Cook ら⁵¹は、Stage IV 大腸癌 26,754 例のうち原発巣切除は 66%に行われ、原発巣切除例と非切除例での生存期間中央値(MST :Median survival time)はそれぞれ結腸で 11 か月と 2 か月、直腸では 16 か月と 6 か月と報告している。Temple ら⁵²はアメリカ地域癌登録(SEER :Surveillance Epidemiology and End Results)のデータを用いて 65 歳以上の Stage IV 大腸癌 9,011 例を検討し、原発巣切除は 72%で、診断から原発巣切除まで 4 か月以内の患者では、非切除例ないしは 4 か月以上経過後に切除された患者に比べ明らかに生存期間が長かったと報告している。Van Steenberg らはオランダ地域癌登録のデータを用いて Stage IV 大腸癌 20,660 例を検討し、原発巣切除を行った場合には予後の向上が期待できる(HR=0.4)と報告している⁵³。しかし、これら 3 つの報告では症状の有無は検討されていない。Ruo ら⁵⁴は Stage IV 大腸癌 422 例のうち、無症状で原発巣切除を受けた 127 例と非切除例 103 例を比較検討し、切除例では右側結腸癌が多く、遠隔転移臓器数が少なく、肝転移例では癌の肝占拠割合が小さく、原発巣切除例と非切除例での MST はそれぞれ 16 か月と 9 か月と報告した。この結果から、遠隔転移切除不能 Stage IV 大腸癌症例が無症状であっても、全身への転移が広範でなく、肝転移が高度でなければ、原発巣切除を推奨している。以上のすべての検討には術式選択の適応規準が明示されておらず、選択バイアスの存在が想定されることと、報告の登録期間はまだ FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法、分子標的薬が使われる以前の時代であることから、奏効割合の高い新規化学療法レジメンが汎用されるようになった現時点での Stage IV 大腸癌に対する外科治療の位置づけを導くことは難しい。しかし、本試験が対象とする、症状のない治癒切除不能の Stage IV 大腸癌について検討した 8 つの retrospective studies のメタアナリシス⁵⁵によれば、原発巣切除群が化学療法先行群に対して MST で約 6 か月上回る結果であった(HR=0.55, 95%CI:0.29-0.82)。(表 2.3.3.a)。

表 2.3.3.a 治癒切除不能の無症候性 Stage IV 大腸癌に関するメタアナリシス結果

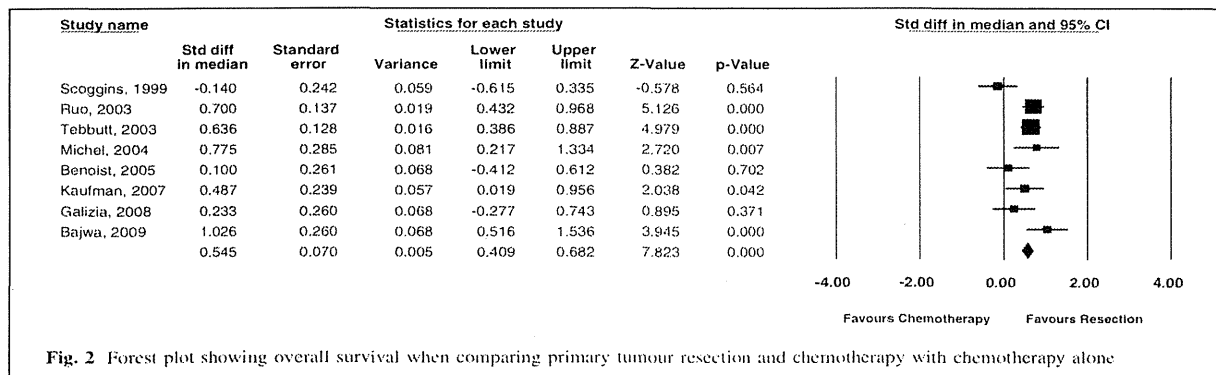


Fig. 2 Forest plot showing overall survival when comparing primary tumour resection and chemotherapy with chemotherapy alone

また、2008 年に Galizia ら⁵⁶は切除不能・切除可能の規準を明確に規定した上で、患者背景が均衡している 2 群間の比較において、原発巣切除を先行した群では、オキサリプラチンベースまたはイリノテカンベースの化学療法を先行した群よりも予後が良好であったことを報告し、この予後の差は治療選択以外に唯一分布に違いがあった肝切除治療割合の差に起因するのではないかと推測している(表 2.3.3.b)

表 2.3.3.b 手術群と化学療法群の比較

手術群: 肝転移巣切除不能+原発巣切除可能

→原発巣切除→全例に化学療法→肝転移切除可能の場合に肝転移切除

化学療法群: 肝転移巣切除不能+原発巣切除可能

→原発巣切除を拒否→全例に化学療法→肝転移切除可能の場合に原発巣切除+肝転移切除

	手術群 (n=42)	化学療法群 (n=23)
肝切除が可能となった割合	11.90%	4.30%
MST(月)	25	13

Cox の比例ハザードモデル

prognostic factor	HR	95%CI	p 値
PS>1	3.18	2.49 – 3.86	0.01
> 50% liver involvement	5.76	4.69 – 6.84	<0.01
化学療法先行	3.91	2.83 – 4.99	<0.01

また、Costi ら⁵⁷⁾は原発巣を遺残なく切除できた場合に化学療法 (FOLFOX 療法または FOLFIRI 療法) を行った場合の MST 18 か月に対して、化学療法未施行例の MST 7 か月と差を認めたと、逆に原発巣に遺残がある状態では、化学療法の有無による予後の差は認めなかったことを報告している。これら 2 つの報告は依然 retrospective な検討であるものの、新規の化学療法薬を使用した上で積極的な原発巣への外科治療を行うと、切除後の化学療法による抗腫瘍効果を高めることになり、良好な治療成績が得られる可能性を示している。これまでの報告では、症状のない治癒切除不能 Stage IV 大腸癌に対して原発巣切除を先行した場合、術後の合併症割合は 18.8-47%、術死割合は 0-4.6%である⁴⁴⁾。

2.3.4. 手術療法のメリット、デメリット

手術療法に期待されるメリットは、局所症状を抑えることと、全生存期間の延長である。後者に関係する癌の進展・転移のメカニズムについて、原発巣が腫大した後に転移巣が形成されるという概念がある一方で、parallel evolution と呼ばれる、早い時期に原発巣から独立して転移巣が形成されるという概念が提唱されている⁵⁸⁾。また、臨床検体を用いた retrospective な検討では、幹細胞マーカーの一つである CD133mRNA レベルが血中で高値を示す大腸癌では予後不良であることが報告されている⁵⁹⁾。こうしたことから、癌細胞の中には、高い自己複製能・多分化能を持つ少数の「癌幹細胞」と呼ばれる細胞集団が存在し、それが転移巣の形成や進展の主因となっていると考えられるようになった。癌幹細胞は化学療法抵抗性でもあり⁵⁹⁾、それが原発巣により多く含まれていると考えるなら、原発巣切除は局所制御だけでなく全身の大腸癌細胞の制御に有効である可能性があり、生存期間の延長に寄与し得ると考えられる。

反対に予期されるデメリットとしては、手術に伴う合併症と、化学療法開始までの期間が遅れることである。ただし、原発巣と領域リンパ節のみの切除であれば侵襲は大きくなく、化学療法も術後 6 週以内に開始できることが多いためデメリットは小さいと考えている。

2.3.5. 原発巣切除後の化学療法

Stage IV 大腸癌を対象に、原発巣切除後すぐに、FOLFOX+BEV 併用療法を実施した場合の安全性データは不足している。Stage II-III 結腸癌患者を対象とした術後補助療法、mFOLFOX6+BEV 療法と mFOLFOX6 との比較試験では (NSABP C-08⁶⁰⁾、原発巣切除後 29-50 日以内に化学療法を開始した場合、Grade 3 の神経障害の頻度が BEV 併用群で 16%であり、mFOLFOX6 群の 14%と比較して高率であったが、BEV 併用による、心血管系の虚血、消化管穿孔、出血などの毒性の増加は有意ではないことが報告されている (表 2.3.5.a)。

また、最近の Stage IV を含んだ転移性大腸癌の一次治療に関する 2 つの RCT の subset 解析 (表 2.3.5.b、表 2.3.5.c) から、原発巣切除後に行う intensive な化学療法が、原発巣を切除しない化学療法に比べて安全に行えていることが示された⁶¹⁾。

以上のことから、対象は若干異なるが、原発巣切除後の化学療法も比較的安全に行えると考えられる。

表 2.3.5.a: NSABP C-08 試験、Grade 3 以上の有害事象頻度

	mFOLFOX6	mFOLFOX+BEV	P
	n=1,321	n=1,326	
血栓症	4.6%	6.3%	NS
好中球減少症	32.6%	29.4%	NS
発熱性好中球減少症	1.7%	1.2%	NS
疲労	7.2%	9.0%	NS
下痢	9.7%	11.1%	NS
脱水	4.0%	4.8%	NS
心虚血	0.8%	1.5%	NS
中枢神経虚血	0.4%	0.4%	NS
末梢動脈虚血	0.2%	0.0%	NS
消化管穿孔	0.2%	0.3%	NS
出血	1.9%	1.9%	NS

表 2.3.5.b: CAIRO 試験、サブセット解析での有害事象頻度

CAIRO study	Stage IV 大腸癌 n=399		p
	化学療法単独群	原発巣切除+術後化学療法群	
	n=144	n=258	
嘔吐 Grade 3	11%	5%	0.053
腸閉塞 Grade 3	7%	2%	0.019
下痢 Grade 3			NS
Sequential 療法			
嘔気 Grade 3	13%	5%	0.054
疲労 Grade 3	33%	18%	0.014
Combination 療法			
腸閉塞 Grade 3	10%	3%	0.029
Sequential 療法: (Cape.→イリノテカン→Cape.+オキサリプラチン)			
Combination 療法: (Cape.+ イリノテカン→Cape.+ オキサリプラチン)			

表 2.3.5.c: CAIRO2 試験、サブセット解析での有害事象頻度

CAIRO2 study	Stage IV 大腸癌 n=488		p
	化学療法単独群	原発巣切除+術後化学療法群	
	n=159	n=289	
嘔気 G3	9%	3%	0.004
嘔吐 Grade 3	9%	4%	0.043
腸閉塞 Grade 3	8%	3%	0.019
疲労 Grade 3	23%	13%	0.004
下痢 Grade 3			NS
Cape.+BEV 療法			
嘔気 Grade 3	13%	4%	0.015
嘔吐 Grade 3	15%	4%	0.003
疲労 Grade 3	21%	11%	0.046
Cape.+BEV+セツキシマブ療法			
疲労 Grade 3	25%	14%	0.042

2.3.6. 後治療

原病の増悪、有害事象あるいは患者の希望によるプロトコール治療中止後の二次治療以降の後治療は問わず、可能な限り5-FU/I-LV、オキサリプラチン、イリノテカンの3剤すべてを使い切ることを推奨する。KRAS 変異のない患者ではセツキシマブもしくはパニツムマブの投与を推奨する。KRAS 変異のある患者ではセツキシマブもしくはパニツムマブの効果が期待できないために使用しない。

A・B 群で化学療法が著効し、「6.4.1.2) 化学療法著効例に対する手術」の条件を満たした場合は、治癒切除を目的とした手術を考慮する。

2.4. 試験デザイン

症状のない治癒切除不能 Stage IV 大腸癌に対する原発巣切除の意義は確立していない。よって標準治療である化学療法先行に対して、原発巣切除術＋術後化学療法の優越性を検証することを目的に第 III 相試験として計画した。

2.4.1. ランダム化第 III 相試験デザインを採用した理由

前述の NSABP-C10 試験⁴¹で本試験と類似の対象に対して、FOLFOX+BEV の全身化学療法のみを施行しながら有害事象発生割合を見る第 II 相試験が行われ、化学療法先行でもその後の重大な合併症割合（緩和手術または死亡）は 14%という結果であった⁴¹。事前の予想より低い値が確認された場合には、腸閉塞の予防目的で原発巣切除を先行する必要はないとの考えから、NSABP は第 II 相試験に続いて第 III 相試験を行う予定はないことが確認されている⁶²。しかし、原発巣を切除しなくても、治癒切除不能因子を有する大腸癌に対しては手術先行、化学療法先行ともにリスクを伴う治療法であり、化学療法施行前の原発巣切除が予後を改善させることができるかどうかという、半世紀以上にわたって未解決のクリニカルクエスチョン⁶³に答えるためには第 III 相試験が必要である。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験は、治癒切除不能 Stage IV 大腸癌を対象とし、標準治療である化学療法先行に対して、原発巣切除術＋術後化学療法の優越性を検証することを目的とした第 III 相試験であり、真のエンドポイントで臨床的な意味が大きい全生存期間(overall survival)を本試験の primary endpoint とした。

Secondary endpoints は、①無増悪生存期間(Progression-free survival)、②有害事象発生割合、③化学療法先行群での緩和手術割合、④化学療法著効例に対する R0 切除割合とした。本試験の対象である治癒切除不能 Stage IV 大腸癌は予後不良の集団であり、治癒切除不能因子の増悪や新たな転移によって、出血・狭窄・疼痛・黄疸・腹水貯留などの症状が出現すると患者の QOL は著しく損なわれるため、増悪のイベントも死亡と同様に重要であると考えられる。

また、転移性大腸癌の臨床試験においては、無増悪生存期間は薬剤または治療法の効果を明らかにする上での endpoint として扱われることが多いため、①を secondary endpoint として選択した。②は安全性の重要な指標であるため、secondary endpoint として選択した。③④は一定の頻度で発生することが予想されるため、secondary endpoint として選択した。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療(手術先行療法)群の全生存期間が標準治療(化学療法先行)群に対して全生存期間における優越性が示された場合、手術先行療法をより有用な治療法と判断する」とする。

新規有効薬剤の有効性が検証されたすべての試験を網羅的に見ると、本試験の標準治療群の MST は 20 か月程度と予想するのが妥当と考えられた(下表)。前述の NSABP-C10 試験での MST も 19.9 か月であった

⁴¹。

表 2.4.3.海外の新規有効薬剤に関する臨床試験の結果

Study Population	Treatment groups	Patients	Median OS (months) On protocol		
Cytotoxic drugs trials					
GERCOR	Untreated	FOLFIRI/FOLFOX6 vs FOLFOX6/FOLFIRI	109 vs 111	21.5 vs 20.6	
XELOX-1;NO16966A	Untreated	XELOX vs FOLFOX4 (両群とも半数にBev)	1017 vs 1017	19.8 vs 19.6	1st line
AIO study group	Untreated	CAPOX vs FUFOX	239 vs 231	16.8 vs 18.8	1st line
United Stages TREE	Untreated	CAPOX vs bFOL vs mFOLFOX	48 vs 50 vs 49	17.2 vs 17.9 vs 17.6	
Spain TTD	Untreated	XELOX vs FUOX	171 vs 171	18.1 vs 20.8	
France	Untreated	XELOX vs FOLFOX6	144 vs 140	19.5 vs 18.8	
NO16966	Untreated	XELOX vs FOLFOX4	317 vs 317	17.1 vs 17.5	1st line/2nd line(remaining componets)
Anti-VEGF trials					
AVF2107g	Untreated	IFL vs IFL+BEV	411 vs 402	15.6 vs 20.3	
NO16966	Untreated	XELOX/FOLFOX vs XELOX/FOLFOX+BEV	701 vs 699	19.9 vs 21.3	
BICC	Untreated	FOLFIRI+BEV vs mIFL+BEV	144 vs 141	23.1 vs 17.6	
Anti-EGFR trials					
CRYSTAL	Untreated	FOLFIRI vs FOLFIRI+cetuximab	599 vs 599	18.6 vs 19.9	1st line
OPUS	Untreated	FOLFOX vs FOLFOX+cetuximab	168 vs 169	not reported	1st line
COIN	Untreated	Wild type KRAS FOLFOX/CAPEOX vs FOLFOX/CAPEOX+cetuximab	367 vs 362	17.9 vs 17.0	
PRIME	Untreated	Wild type KRAS FOLFOX vs FOLFOX+panitumumab	331 vs 325	19.7 vs 23.9	
Combined anti-VEGF and anti-EGFR trials					
RACCE	Untreated	L-OHP based+bev. Vs L-OHP based+bev.+pani.	410 vs 413	24.5 vs 19.4	
CAIRO-2	Untreated	XELOX+bev. vs XELOX+bev.+cetu.	368 vs 368	20.3 vs 19.4	

「2.3.3.手術療法」に前述したメタアナリシス⁵⁵の結果は retrospective な報告を元に行っていることを考慮し、上乗せ効果を 95%CI(0.29-0.82)上限値の HR=0.82 から期待すると、標準治療群の MST が 20 か月の場合の上乗せ幅は 4 か月と予想される。一方、試験治療群(原発巣切除術+術後化学療法群)で行われる原発巣切除術には、入院期間の延長や手術による有害事象の発生、術後合併症により化学療法が遅れた場合に病状が進む可能性がある、術後に行う化学療法では食欲不振や悪心といった消化器毒性の頻度が増すなどのデメリットがある。最近の報告によれば、術後から化学療法開始までの期間(starting delay)は 24-257 日(中央値 37 日)とされている⁶⁴。このことから、ベネフィットがリスクを上回るためには、標準治療群に対して MST で 3 か月以上、すなわち 4 か月の上乗せがない限り、本試験の試験治療である原発巣切除術+術後化学療法を標準治療とすることは臨床的に許容されないと考えられる。そのため、本試験では MST で 4 か月の上乗せを期待することとし、両群の全生存期間に有意差が見られなかった場合には、化学療法に先行して原発巣切除術を行うことは臨床的に意義がないと考えることで、JCOG 大腸がんグループでの合意が得られた。

試験治療群(原発巣切除術+術後化学療法群)が、標準治療群(化学療法先行群)の MST 20 か月を 4 か月上回るか否かを検出する優越性試験デザインとした場合、登録期間 5 年、追跡期間 3 年、片側有意水準 5%、検出力 75%とすると、この差の検出に必要な適格患者数は 758 名となる。若干の不適格例を見込んで 1 群 385 名、2 群併せて 770 名を目標患者登録数とした。

2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 大腸がんグループ参加 55 施設に行った登録数調査の結果、本試験への参加予定 49 施設、不参加 2 施設、保留 4 施設であった。対象となる患者は参加予定 49 施設で年間 583 名存在する。そのうち 1/3 から同意が得られるとして、年間 194 名の登録が見込まれるため、5 年で計 971 名の登録が可能であると予想した。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、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) 主占居部位(結腸・直腸 S 状部 vs 上部直腸)

一般的に結腸癌と直腸癌では予後が異なることが知られており、また、部位の違いによる縫合不全を含めた合併症の違いが primary endpoint である全生存期間や secondary endpoint である無増悪生存期間に影響する可能性が考えられる。なお、直腸 S 状部癌の予後はむしろ結腸癌と同等なので、結腸・直腸 S 状部 vs 上部直腸としている。

3) PS(0 vs 1)

Stage IV を含めた治癒切除不能の進行・再発大腸癌における大規模な統合解析から、化学療法施行前の Performance Status (PS)が予後因子であることが報告されている⁷。

4) 性別

JCOG0404 試験では、部位のみを割付調整因子にしていたが、そのことによりかえって性別の割付が不均等になったことから、本試験では、部位に加えて性別も割付調整因子に含めることとした。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して、適応が承認され保険適用さ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

「2.3.2.本試験のレジメン」、「2.3.3.手術療法」、「2.3.4.手術療法のメリット・デメリット」、「2.3.5.原発巣切除後の化学療法」で述べたリスクが本試験に参加することによる危険と不利益になるとともに、原発巣切除先行群においては入院期間の長期化と入院費用の増額が生じる可能性もあるが、これらは日常診療として治療を受けた場合に予想される有害事象と同様であり、本試験に参加することで特別なリスクや不利益が生じるわけではない。

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、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」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採られている。

2.6. 本試験の意義

NCCN のガイドライン¹⁷では、切除不能の転移巣を有する症状がない大腸癌には化学療法を先行する治療が勧められているが、その根拠は category 2A という低いエビデンスレベルに基づいている。本試験の結果、原発巣切除術＋術後化学療法群の優越性が示された場合には、現在の標準治療である化学療法先行治療に延命効果で優る新しい標準治療が確立されることになる。逆に、原発巣切除の有用性が確認されなかった場合には、これまで十分な根拠がないまま広く行われていた治癒切除不能 Stage V 大腸癌に対する化学療法施行前の原発巣切除に対して歯止めをかけ、原発巣は非切除のまま化学療法を先行する治療が推奨されることになる。このように、いずれの結果が得られたとしても、治癒切除不能 Stage IV 大腸癌に対する治療について臨床的に重要な情報が得られる。

2.7. 附随研究

本試験の開始時点では附随研究は計画されていないが、大腸癌においては、CD133、EpCAM^{high}、CD44、CD166 などの表面マーカーが癌幹細胞様の性質をもつ細胞を濃縮することが報告されている。これらの表面マーカーなどを候補として、癌幹細胞に関する探索的な研究を積極的に行う。研究計画が具体化した時点で別途附随研究計画書を作成し、JCOG プロトコル審査委員会ならびに参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る。

3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では、「大腸癌取扱い規約第7版」(以下 大腸癌取扱い規約)を使用する。

3.1. 記載法の原則

所見を示す深達度(M, SM, MP, SS, SE, SI, A, AI)、リンパ節転移(N)、肝転移(H)、腹膜転移(P)、遠隔転移(M)などは、原則として大文字で表記する。それらの程度は、それぞれの記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合はXを用いる。診断時期による4種の所見、すなわち、臨床所見(clinical findings)、術中所見(surgical findings)、病理所見(pathological findings)、および総合所見(final findings)は小文字のc、s、p、fを所見記号の前につけてあらわす。ただし、final findingsを示す小文字fは省略することができる。

3.2. 解剖学的事項

大腸とは、盲腸・結腸・直腸S状部および直腸から構成されているが、取扱い規約では虫垂、肛門管も含める。

3.2.1. 大腸の区分

大腸を次のごとく8領域に分ける。

- 1) C: 盲腸
回盲弁の上唇より尾側の嚢状部で、上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さとする。
- 2) A: 上行結腸
盲腸に続き、右結腸曲に至る部分をいう。
- 3) T: 横行結腸
右および左の結腸曲に挟まれた部分をいう。
- 4) D: 下行結腸
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: S状結腸
下行結腸に続く部分で、腸骨稜に対応する岬角の高さまでとする。
- 6) RS: 直腸S状部
岬角の高さより第2仙椎下縁の高さまで。
- 7) R: 直腸
Ra: 上部直腸 第2仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで
Rb: 下部直腸 腹膜反転部より恥骨直腸筋付着部上縁まで
- 8) P: 肛門管
恥骨直腸筋付着部上縁より肛門縁までの管状部をいう。

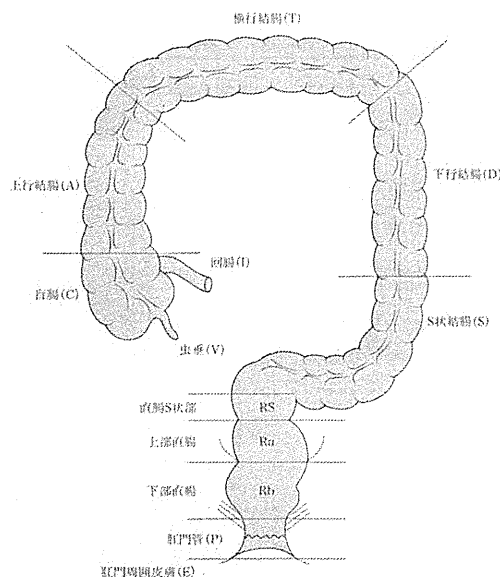


図 3.1.1. 大腸の区分

3.3. 組織学的分類

本試験の対象は網掛け部分

- 1 良性上皮性腫瘍
- 2 悪性上皮性腫瘍
 - 2.1 腺癌 adenocarcinoma
 - 2.1.1 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
 - 2.1.2 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - 2.1.2.1 高分化型 Well differentiated type (tub1)
 - 2.1.2.2 中分化型 Moderately differentiated type (tub2)
 - 2.1.3 低分化型腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma
 - 2.1.3.1 充実型 Solid type (por1)
 - 2.1.3.2 非充実型 Non-solid type (por2)
 - 2.1.4 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
 - 2.1.5 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
 - 2.2 内分泌細胞癌 Endocrine cell carcinoma (ecc)
 - 2.3 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
 - 2.4 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
 - 2.5 その他の癌 Miscellaneous carcinoma
- 3 カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
- 4 非上皮性腫瘍
- 5 リンパ腫
- 6 分類不能の腫瘍
- 7 転移性腫瘍
- 8 腫瘍様病変

3.4. 進行度(Stage)分類

大腸癌取扱い規約第7版の進行度分類を示す。

表 3.3.1. 進行度(Stage)

	H0、M0、P0			H1、H2、H3、M1、 P1、P2、P3
	N0	N1	N2,N3	M1(リンパ節)
M	0			
SM MP	I	IIIa	IIIb	IV
SS,A SE SI,AI	II			

3.5. 原発巣

壁深達度

- 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、これを越えていない

1.漿膜を有する部位

- SS : 癌が固有筋層を越えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない
- 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

- A : 癌が固有筋層を越えて浸潤している
- AI : 癌が直接他臓器に浸潤している

3.6. 転移の記載

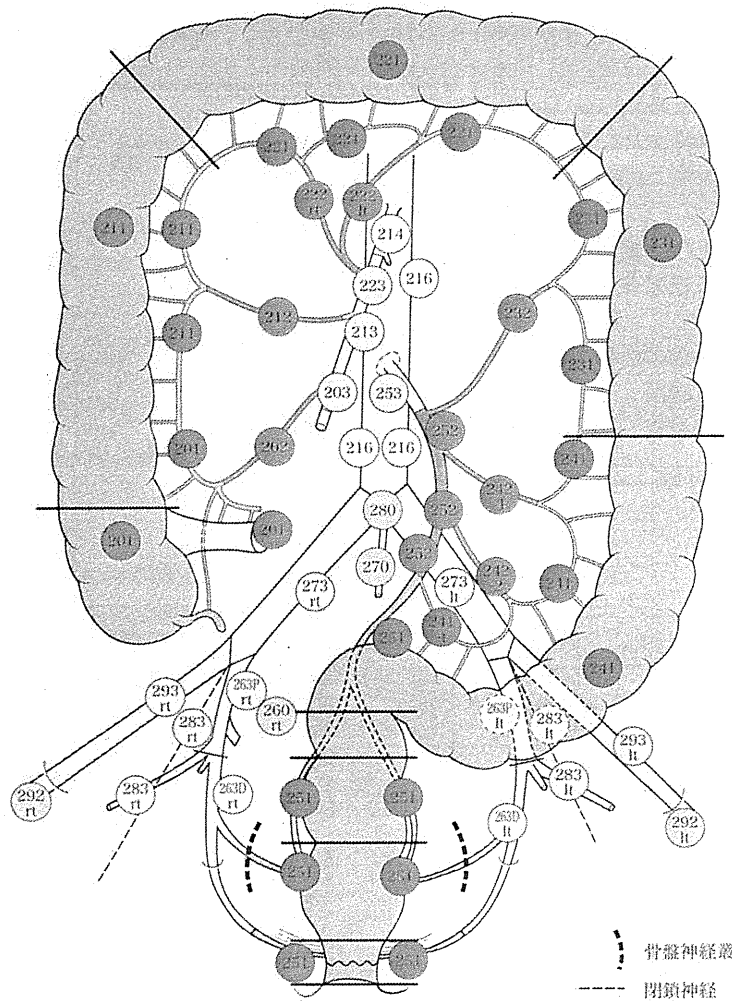
3.6.1. リンパ節転移

1) 郭清の対象となるリンパ節

郭清の対象となるリンパ節を腸管傍リンパ節、中間リンパ節、主リンパ節の 3 群に分類し、直腸ではこれに側方リンパ節をくわえる。これらのリンパ節を領域リンパ節と総称する。

2) リンパ節転移

- N0 : リンパ節転移を認めない。
- N1 : 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 3 個以下
- N2 : 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 4 個以上
- N3 : 主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める



- ① 腸管傍リンパ節(赤): 201、211、221、231、241、241-t、251
- ② 中間リンパ節(青): 202、212、222rt、222lt、232、242-1、242-2、252
- ③ 主リンパ節(側方リンパ節)(黄): 203、213、223、253、263Pr、263Pl、263Dr、263Dt、273rt、273lt、283rt、283lt、293rt、293lt

図 3.6.1 大腸のリンパ節分類

3.6.2. 肝転移

- H0 : 肝転移を認めない
- H1 : 肝転移巣 4 個以下かつ最大径が 5 cm 以下

- H2 : H1、H3 以外
 H3 : 肝転移巣 5 個以上かつ最大径 5 cm を超える

3.6.3. 腹膜播種性転移

- P0 : 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
 P2 : 遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める(卵巣にのみ転移が存在する場合には P2 とする)
 P3 : 遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める

3.6.4. 肝以外の遠隔他臓器転移

- M0 : 遠隔転移を認めない
 M1 : 遠隔転移を認める

3.7. 手術治療

3.7.1. リンパ節郭清の程度

- D0 : 腸管傍リンパ節の郭清が不完全である
 D1 : 腸管傍リンパ節が郭清された
 D2 : 腸管傍リンパ節および中間リンパ節が郭清された
 D3 : 領域リンパ節が郭清された

3.7.2. 切除断端における癌浸潤

- 近位(口側)切離端
 - PM0 : 口側切離端に癌浸潤を認めない
 - PM1 : 口側切離端に癌浸潤を認める
 - PMX : 口側切離端の癌浸潤の有無が不明
- 遠位(肛門側)切離端
 - DM0 : 肛門側切離端に癌浸潤を認めない
 - DM1 : 肛門側切離端に癌浸潤を認める
 - DMX : 肛門側切離端の癌浸潤の有無が不明
- 外科剥離面
 - RM0 : 外科剥離面に癌浸潤を認めない
 - RM1 : 外科剥離面に癌浸潤を認める
 - RMX : 外科剥離面の癌浸潤の有無が不明

3.7.3. 手術治療後の癌遺残

- R0 : 癌の遺残がない
 R1 : 癌はとりきれたが、切除標本の切離端または外科剥離面に癌が露出している
 R2 : 明らかな癌の遺残がある
 RX : 癌遺残に関して判定できない

3.7.4. 根治度(手術治療)

- 根治度 A(Cur A): Stage 0、Stage I、Stage II、Stage III で R0 の場合
 根治度 B(Cur B): Stage 0~III で R1 または Stage IV で R0 の場合
 根治度 C(Cur C): R2 の場合

3.8. 脈管侵襲

3.8.1. リンパ管侵襲

- ly0 : 侵襲を認めない
 ly1 : 侵襲が軽度な場合
 ly2 : 侵襲が中等度の場合
 ly3 : 侵襲が高度の場合

3.8.2. 静脈侵襲

- v0 : 侵襲を認めない

- v1 : 侵襲が軽度な場合
 v2 : 侵襲が中等度の場合
 v3 : 侵襲が高度の場合

3.9. BEV 投与不適患者

以下のいずれかに該当する場合は、BEV 投与不適患者とし、mFOLFOX6 単独療法を行う。

- ① 高血圧クリーゼまたは高血圧脳症の既往を有する。
- ② 登録前 28 日以内に大手術が行われている、開腹生検が行われている、または重大な外傷がある。
- ③ 登録前 7 日以内に観血的処置が行われている。通常の採血や点滴、内視鏡的生検、中心静脈ポート留置は観血的処置に含めないが、針生検は観血的処置に含める。
- ④ 重篤、かつ完治していない創傷を有する。

3.10. 術後予測残存 1 秒率

本試験では、肺転移の程度の指標として、通常測定される 1 秒率に予定肺切除区域を加味した予測残存 1 秒率^{65, 66}を用いる。

通常測定される 1 秒率(%FEV_{1.0}) = 実測 1 秒量 ÷ 正常予測 1 秒量

術後予測残存 1 秒率 = 通常測定される 1 秒率(%FEV_{1.0}) × (全区域数 - 予定切除区域数) / 全区域数

*全区域数

肺切除の既往がない場合には全区域数を 18 区域とカウントする(右上葉 3 区域、右中葉 2 区域、右下葉 5 区域、左上区 2 区域、左舌区 2 区域、左下葉 4 区域)。

肺切除の既往がある場合には切除された区域数を分母、分子から除いて予測残存 1 秒率を計算する。

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。

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、組織学的に大腸癌取扱い規約第 7 版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌を含む)または腺扁平上皮癌と診断されている。
- 2) 原発腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸(T)、下行結腸(D)、S 状結腸(S)、直腸 S 状部(RS)*、上部直腸(Ra)*のいずれかである。*腫瘍下縁が腹膜翻転部以下ではない切除範囲に含まれる場合は多発の有無は問わないが、吻合が 2 か所以上になる場合は不適格とする。また、腫瘍占居部位が上部直腸(Ra)の患者で、腹腔鏡手術を希望する場合は不適格とする。
- 3) 腸閉塞症状がない。すなわち以下のすべての条件を満たす。
 - ① 経口摂取が可能である
 - ② 排ガスがある
 - ③ 腹部膨満がない
 - ④ 腹部単純 XP で異常ガス像(4 個以上のニボー像、長軸 10 cm 超の小腸ループ像、短軸 6 cm 超の大腸ガス像、短軸 9 cm 超の盲腸ガス像)がない
 - ⑤ スtent留置や人工肛門造設などの減圧処置が行われていない。
- 4) 活動性の出血および腸穿孔・瘻孔形成がない。
- 5) 術前画像検査(胸部 X-P、腹部造影 CT、胸部造影 CT、注腸造影検査または CT colonography)で、以下の①~④に示す治癒切除不能因子のうち、1 つ以上 3 つ以下を認める(①~④に挙げた治癒切除不能因子をひとつも有さない場合、4 因子とも有する場合は不適格とする)。造影剤アレルギーがある場合は単純 CT で可とする。
 - ① 肝切除を行うと仮定した場合に残肝容量が 30%未満と予想される肝転移
 - ② 以下のいずれかを満たす肺転移
 - i) 縦隔、心、大血管、気管、食道、椎体、気管分岐部に浸潤が疑われる
 - ii) 肺切除を行うと仮定した場合、術後予測残存 1 秒率が 40%未満である(3.10.参照)
 術後予測残存 1 秒率 = 通常測定される 1 秒率(%FEV_{1.0}) × (全区域数* - 予定切除区域数) / 全区域数
 *全区域数(3.10.参照)
 - iii) 肺切除を行うと仮定した場合、片肺全摘が必要である
 - iv) 悪性胸水、または胸膜播種を認める
 - ③ 以下のいずれかを満たす遠隔リンパ節転移
 - i) 腎静脈下縁レベルより頭側に、CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める
 - ii) 肝転移があり、かつ、No.8(総肝動脈幹リンパ節)、No.12(肝十二指腸間膜内リンパ節)(胃癌取扱い規約に準ずる)に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める
 - iii) 肺転移があり、かつ、縦隔または肺門に CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認める
 - ④ 以下のいずれかを満たす腹膜転移
 - i) 注腸造影検査または CT colonography で腸管の壁不正・狭窄を複数箇所にも有する
 - ii) CT で遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める
- 6) 腹部造影 CT にて明らかな他臓器浸潤(SI)がない。
- 7) 術前画像検査で骨盤腔を越える腹水貯留がない。
- 8) 骨転移、脳転移のいずれも有さない。ただし、骨転移および脳転移の診断のための検査は必須とはしないが、症状がある場合には検査を行うこと。
- 9) PS(ECOG)が 0、1 のいずれかである(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 10) 登録時の年齢が 20 歳以上 74 歳以下である。
- 11) 前治療として他のがん種も含め、一切の化学療法・放射線療法が行われていない。
- 12) 下記の検査所見を全て満たす(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 好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$

- ③ ヘモグロビン \geq 9.0g/dLかつ過去4週以内に輸血を行っていない
- ④ AST \leq 100 IU/L (肝転移を有する場合は \leq 200 IU/L)
- ⑤ ALT \leq 100 IU/L (肝転移を有する場合は \leq 200 IU/L)
- ⑥ 総ビリルビン \leq 2.0 mg/dL
- ⑦ Cr \leq 1.5 mg/dL
- ⑧ PT-INR \leq 1.5。

ただし、ワルファリンなどの抗凝固薬を予防的に服薬している患者は INR \leq 3.0。

- 13) Grade 2 以上の「下痢」、Grade 2 以上の「末梢性感覚ニューロパチー」のいずれも認めない (CTCAE v4.0)。
- 14) 試験参加について患者本人から文書にて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)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まれない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) HBs 抗原が陽性である。
- 4) 登録時に 38°C以上の発熱を有する。
- 5) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかを有する。
- 9) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 10) 降圧剤服用中に収縮期血圧が 150 mmHg 以上または拡張期血圧が 100 mmHg 以上とコントロール不良な高血圧を有する。
- 11) NYHA(New York Heart Association)分類で定義されるクラス III または IV のうっ血性心不全を有する。あるいは致死的な心室性不整脈を予防するために薬物療法を要するうっ血性心不全を有する。
- 12) 登録前 6 か月以内の腹部または腹腔内の瘻孔形成、消化管穿孔、腹腔内膿瘍の既往を有する。
- 13) 登録前 6 か月以内の不安定狭心症、心筋梗塞、肺梗塞と深部静脈血栓症、脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血、脳血管障害をはじめとする動脈性血栓症の既往を有する。
- 14) 腹部で 5 cm 以上、胸部で 6 cm 以上の大動脈瘤および大動脈解離を有する。
- 15) 先天性出血素因、血小板・凝固因子不足による凝固異常(予防的抗凝固療法による凝固異常は除く)を有する。または登録前 28 日以内に CTCAE v4.0 で Grade 3 以上の出血(部位は特定しない)の既往を有する。
- 16) 登録前 28 日以内に喀血(明赤色の血液が 1 回あたりティースプーン 1/2 杯[2.5 mL]以上)の既往がある

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。

JCOGWeb Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

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、年末年始は受け付けない)

URL:https://secure.jcog.jp/dc/ (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者選択規準に関する問い合わせ先

金光 幸秀

愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部

〒464-8681 愛知県名古屋千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111

FAX:052-763-5233

E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

設楽 紘平

国立がん研究センター東病院 消化管内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL:04-7133-1111

FAX:04-7131-4724

E-mail:kshitara@east.ncc.go.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 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。
- ③ 誤登録・重複登録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。
- ④ 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、あ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(Dubois 式:体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000)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に相違が生じるが、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。

2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しいずれか)。
- ② 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。
- ③ 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、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「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に送付されるので保管すること。

3) Web 登録の場合(Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。

- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

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付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②主占居部位(結腸・直腸 S 状部 vs 上部直腸)、③PS(0 vs 1)、④性別、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

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコール逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

本試験で使用する薬剤

- ・ ベバシズマブ
- ・ オキサリプラチン
- ・ フルオロウラシル
- ・ レボホリナートカルシウム

6.1. プロトコール治療

プロトコール治療は以下の通り。

A 群: 化学療法先行群

B 群: 原発巣切除術＋術後化学療法群

A 群: 化学療法先行群では登録後 14 日以内、B 群: 原発巣切除術＋術後化学療法群では登録後 21 日以内にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で上記の期日以内にプロトコール治療を開始できなかった場合は、その理由を記録用紙 (CRF) に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療中止報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始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、プロトコール治療を開始するか中止するかは担当医が判断する。

6.1.1. 化学療法(A 群 B 群共通)

A 群: 化学療法先行群、B 群: 原発巣切除術＋術後化学療法群ともに mFOLFOX6+BEV 療法による化学療法を行う。

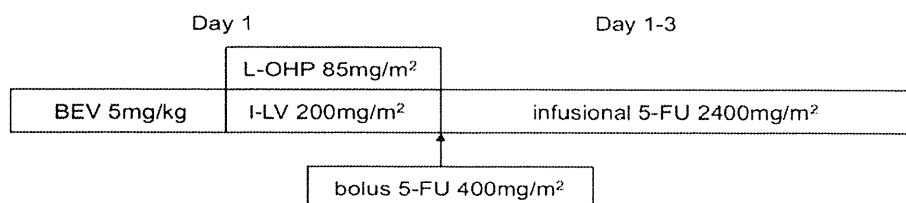
A 群では登録後 14 日以内に開始する。

B 群では手術日を day 0 として、day 29～day 56 の間に化学療法を開始する。

BEV 投与不適患者(3.9.参照)に対しては、BEV を投与せず、mFOLFOX6 単独療法を行う。

mFOLFOX6+BEV 療法: 以下の①→②→③→④の順で行う。

- | | | |
|---|--------------|---------|
| ① BEV: 5 mg/kg | 静注(10分以上かけて) | day 1 |
| ② L-OHP: 85 mg/m ² + I-LV: 200 mg/m ² | 静注(2 hrs) | day 1 |
| ③ 5-FU: 400 mg/m ² | 急速静注 | day 1 |
| ④ 5-FU: 2,400 mg/m ² /3 days | 持続静注(46 hrs) | day 1～3 |



mFOLFOX6+BEV は 2 週 1 コースとして 6.2.2.プロトコール治療中止規準に該当しない限り継続する。

「6.3.3. 化学療法のコース開始規準」に従い、薬剤を投与する。

- ・ オキサリプラチン投与規準(表 6.3.3.2))を満たさない場合には、オキサリプラチンを休止し 5-FU/I-LV +BEV 療法で継続する。
- ・ その後、オキサリプラチン投与規準(表 6.3.3.2))を満たした場合には、最新の 5-FU/I-LV+BEV の用量に休止前のオキサリプラチン用量を加えた mFOLFOX6+BEV 療法を再開する。オキサリプラチンの休止・再開は、6.2.2.プロトコール治療中止規準に該当しない限り、回数に制限を設けない。

- 各薬剤の減量・中止規準により、オキサリプラチンやBEVの投与が中止となったが「プロトコール治療中止規準」に該当しない場合は、残りの薬剤をプロトコール治療として継続する(mFOLFOX6+BEV療法→5-FU/I-LV+BEV療法、mFOLFOX6療法または5-FU/I-LV療法)。またオキサリプラチン投与規準により、一度休止したオキサリプラチンを再開した場合も含め、継続した治療は二次治療とはせず一次治療とみなす。
- 体表面積から計算された投与量に対し、5-FUは50 mg(1 mL)単位で、I-LVは25 mg単位で、オキサリプラチンは5 mg単位で、ベバシズマブは1 mg単位で切り捨てて、実際の投与量を決定する。ただし、薬剤投与量は±10%を許容範囲とする。
- 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、あ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。
- 投与量の算出には、A群では登録時の体重を使用し、B群では化学療法開始前の体重を使用する。ただし、ベースラインの体重と比べ5 kgを超える体重減少がみられた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。

6.1.2. 手術治療(B群のみ)

登録後21日以内に原発巣切除術を行う。なお、術中に新たな治癒切除不能因子が見つかった場合も、引き続き原発巣切除術を行う。

以下に規定した手術が行えた場合は手術治療完了としプロトコール治療を継続とする。

以下に規定した手術が行えなかった場合でも、6.3.3.化学療法のコース開始規準を満たせば、プロトコール治療継続とする。

* 術前診断では治癒切除不能因子と診断されていた転移巣が、術中所見により切除可能と判断され、転移巣を含めて遺残のない切除が行えた場合は、手術日をもってプロトコール治療中止とする。

1) 開腹

腹腔鏡下または開腹下で行う。ただし、主占居部位を問わない単孔式腹腔鏡下手術や主占居部位がRaに対する腹腔鏡下手術は技術的に難しいために許容しない。主占居部位がRSで腫瘍下縁がRaにかかっている場合、腹膜翻転部を切開する必要がない場合には腹腔鏡下手術を行っても良い。

2) 腹腔内の検索

腹腔内検索を視診触診にて行う。原発巣の深達度、原発巣周囲リンパ節転移の有無、肝転移の有無、腹膜播種の有無などを観察する。

3) 原発巣切除範囲

腫瘍を含む腸管を後腹膜の固定部分から剥離し、支配血管を含む腸間膜も後腹膜組織から剥離を行う。内側・外側アプローチの別は問わない。処理予定血管の中間部～根部の処理と、辺縁動静脈の処理を行う。腸管の離断を行い、再建を行う。切除断端(肉眼的/病理組織学的)については迅速病理診断を行わなくてもよい。

4) リンパ節郭清

リンパ節郭清の程度は、D1～D3の範囲で原発巣切除に必要な範囲のリンパ節切除に留める。遺残のない領域リンパ節の切除は必須ではない。側方リンパ節郭清および大動脈周囲リンパ節郭清は行わない。

5) 合併切除

周囲臓器に直接浸潤があることが手術時に初めて判明した場合でも、プロトコール治療中止とはしない。膀胱・子宮・腹壁への軽度浸潤(全層に至らない)の場合には、浸潤部分の合併切除を行う。また、腸間膜・小腸・大網・卵巣を除いて浸潤臓器の合併切除は行わない。浸潤部分の合併切除を行い、結果的に膀胱全層切除になった場合や子宮摘出となった場合も、プロトコール治療中止とはせず、6.3.3.化学療法のコース開始規準を満たせばプロトコール治療として化学療法を行う。

6) 切除断端

切除断端(肉眼的/病理学組織的)については規定しない。

7) 再建法

再建法は規定しない

8) 閉腹

1) 許容しない術式

- i) 腸管膜・小腸・大網・卵巣以外の浸潤臓器合併全切除術
- ii) 側方リンパ節郭清および大動脈周囲リンパ節郭清
- iii) 直腸切断術
- iv) 骨盤内臓全摘術

2) 併施手術

プロトコー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) 癌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)

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

A 群、B 群ともに化学療法コース数の上限は設けない。そのため、本試験ではプロトコール治療中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続され、プロトコール治療完了の定義は設けない。

6.2.2. プロトコール治療中止規準

以下のいずれかに該当した場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断された場合
 - ① 化学療法開始後に画像診断にて原病の増悪が認められた場合
 - ② 化学療法開始後に臨床診断にて原病の増悪が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療の継続が困難と判断された場合
 - ① Grade 4の非血液毒性*が認められた場合
*非血液毒性:CTCAE v4.0における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球減少」「好中球減少」「白血球減少」「血小板減少」「骨髄機能不全」「CD4リンパ球減少」以外の有害事象
 - ② 有害事象によりコース開始予定日より28日以内にコース開始ができなかった場合(前コース開始日をday 1として、day 43までにコース開始ができなかった場合)。ただし、術後腸閉塞を含む消化管閉塞などに対する手術により治療休止期間が長引いてプロトコール治療中止規準に該当した場合でも、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談すること。
 - ③ 有害事象により、レベル2よりさらに減量が必要になった場合
 - ④ BEV関連有害事象として以下の有害事象が出現した場合
消化管穿孔:Grade 1-3、気管支肺出血・頭蓋内出血:Grade 2-3、末梢性虚血:Grade 2-3、内臓動脈虚血:Grade 2-3、脳卒中:Grade 2-3、心筋梗塞:Grade 3。
ただし、抗凝固療法中の患者では、気管支肺出血・頭蓋内出血:Grade 1-3、気管支肺出血・頭蓋内出血以外の出血:Grade 3が出現した場合にはプロトコール治療中止とする。
 - ⑤ 「6.3. 治療変更規準」でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ⑥ 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、中止の必要ありと判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコー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。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
・本人や家人の転居など、有害事象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) プロトコール治療中の死亡
・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) A・B群で化学療法が著効し、画像上すべての癌巣が消失したと判断され、かつ、化学療法継続の必要がないと判断された場合(有効中止)。
- 7) その他
 - ・A群:緩和手術(6.4.1.1))を行った場合
 - ・B群:術前診断では治癒切除不能因子と診断されていた転移巣が、術中所見により切除可能と判断され、転移巣を含めて遺残のない切除が施行できた場合
 - ・B群:手術後、規定の日数以内に化学療法を開始することが不可能と判断した場合
 - ・A・B群:化学療法著効例に対して手術を行い、治癒切除であった場合
 - ・登録後治療開始前の急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった場合
 - ・プロトコール違反が判明した場合、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

プロトコール治療中止日は、5)の場合は死亡日、6.2.2.7)B 群で遺残のない切除を行った場合、A・B 群で化学療法著効例に対して手術を行い治癒切除であった場合には手術日、6.4.1.1)の緩和手術を行った場合には手術日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。