

「進行下部直腸癌に対する照射野を小骨盤に局限した
術前化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験 (OCD1401)」に関する研究計画書

申請者 (実施責任者)

所属 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

氏名 石橋敬一郎

1. 背景, 意義, 目的

日本における進行直腸癌に対する標準治療は術前治療を行わない根治手術である。腹会陰的直腸切断術, 低位前方切除術などの根治的手術に加え, 自律神経温存側方郭清が付加される。骨盤内再発の頻度は報告によりばらつきがあるが, これらの根治手術が行われた場合でも, おおむね 5-20% 程度である。

一方, 欧米では周術期に放射線治療を併用し, TME(total mesorectal excision)を標準的術式として施行することが一般に行われてきた。2001 年 Colorectal Cancer Collaborative Group によりメタアナリシスが行われ, 放射線治療の併用による局所制御向上ならびに再発の減少が報告されている。放射線治療の時期について, Frykholm ら 1) は術前照射と術後照射をランダムに比較し, 術前照射の群で局所制御率が高く, 有害事象が少ないことを報告している。術前照射と根治手術までの期間は, ランダム化比較試験 (Lyon R90-01) で, 2 週間の短期よりも 6-8 週間の長期の方が, 局所効果が良好であることが示されている。

また, 化学療法を併用した, 術前同時化学放射線療法 (CCRT, concurrent chemoradiotherapy) の臨床試験が行われ, 局所制御率, 生存率の向上が報告された。加えて肛門温存率の向上も認められる 2)。German Rectal Cancer Study Group では T3/ T4 またはリンパ節転移陽性直腸癌に対して, 放射線治療 50.4 Gy/ 28F と 5-FU の同時併用による術前化学放射線療法と術後化学放射線療法のランダム化比較試験において, 5 年全生存率はそれぞれ 76% , 74% で差が見られないが, 局所 5 年累積再発率は 6%, 13% であり有意差が見られた 2)。さらに晩期有害反応はそれぞれ 14%, 24% と有意差が有害事象の発生においても認められたことから 2), 術前治療が標準となっている。

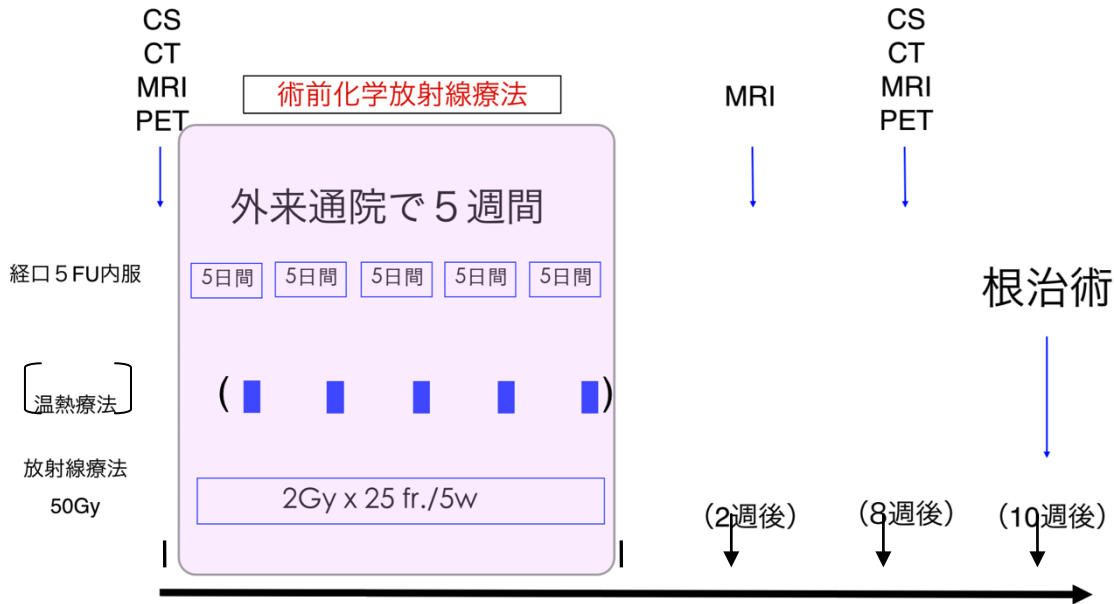
多くの臨床試験の結果から, 米国 National Institutes of Health Consensus Development Conference において, 術前同時化学放射線療法が進行下部直腸癌の標準治療であると認められた。欧州では第 III 相試験が EORTC などで施行され, 術前化学放射線療法は術前放射線単独療法に比べ, 有意に高い病理学的局所効果が認められ 3, 4), 標準治療となっている。

今回, 進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法の有効性と安全性を評価する事を目的として本試験が計画された。

2. 方法

プロトコール治療

① 術前化学放射線療法



5 週間の術前治療を行い 8-12 週のインターバルをおいて根治術を施行する。術前治療は原則外来通院治療とし化学療法は カペシタビン (ゼローダ®) または UFT/USEL の内服を行う。

a 術前化学療法；

カペシタビン (ゼローダ®) 1700 mg/m²/日 分2 朝、夕食後、週 5 日間 (月曜—金)。計 5 週間内服。または UFT/USEL の内服 UFT300mg/m²/日 USEL 7.5 mg/Body/日 分 3 週 5 日間 (月—金)。計 5 週間内服。

b 放射線治療；

照射日：5 日間/ 週、月—金

臨床標的体積 Clinical Target Volume (CTV)：CTV には原発巣ならびに、直腸傍リンパ節領域、内腸骨リンパ節領域、閉鎖リンパ節領域、仙骨前リンパ節領域を含める。なお、上方は S2-3 のレベルを上限とするいわゆる小骨盤に局限した照射野とする。

照射方法：通常体外照射または強度変調放射線治療 (IMRT)

分割方法：1 日 1 回 2 Gy

照射線量：50 Gy / 25 回 (治療期間 5 週間)

② 手術までのインターバル期間 8-12 週間

③ 手術：できるかぎり肛門括約筋温存手術を行う。側方郭清は省略するが、腫大リンパ節はサンプリングする。

④ 後治療

R0 切除例に対しては術後補助化学療法として XELOX 療法を最大 8 コースもしくは FOLFOX 療法を最大 12 コースまで繰り返す治療を推奨する。非 R0 切除例に対して後治療は規定しない。

評価項目

1) 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）：病理学的局所効果

2) 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）：①臨床的局所効果 ②全生存割合 ③局所再発率

④肛門温存率 ⑤術後肛門機能 QOL

3) 急性期有害反応発生割合

全治療例を分母とし、各有害反応（毒性）項目について NCI-CTCAE ver4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による各患者の治療開始後 90 日以内の最悪の grade について、各項目の grade 毎に頻度を求める。

4) 晩期有害反応発生割合

全治療例を分母とし、各有害反応（毒性）項目について NCI-CTCAE ver4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による各患者の治療開始後 91 日以降の最悪の grade について、各項目の grade 毎に頻度を求める。

付随研究も予定されているが、現時点では参加の予定はない。参加する場合は改めて倫理委員会に申請をする。

データ収集

記録用紙（CRF; Case Report Form）は、登録適格性確認票および治療患者登録票；登録時（適格性が確認され、治療に同意が得られた時点）に研究事務局に提出する。手術終了時報告用紙；病理結果、実施した術前治療の詳細と有言事象、手術法を含めた報告書を事務局に提出する。

追跡調査用紙；治療終了後 6 か月時、1 年時、2 年時、3 年時、5 年時に事務局に提出する。

各提出書類は（添付資料④）参照。

3. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2016年2月28日

研究期間：倫理委員会承認後～2021年2月28日

4. 予定症例数

全体で 52 例。当科ではこの期間に 10 例を登録する予定。

5. 研究実施場所

消化管・一般外科および放射線腫瘍科外来または病棟

6. 患者選択基準・除外基準，研究に参加されなかった場合の治療について

患者選択基準

- ① 年齢：20歳以上，80歳以下.
- ② Performance status (PS)が，0～2であること.
- ③ 病理診断にて腺癌であること.
- ④ 腫瘍進展範囲が Rb に及ぶ直腸がんであること.
- ⑤ 腫瘍進達度が T3, N positive, のいずれかを満たす.
あるいは，T2 で肛門温存術が困難な症例.
- ⑥ リンパ節転移の診断は，短径 8mm を陽性とする.
- ⑦ 主要臓器（骨髄，心，肝，肺，腎）の機能が十分保持されていること.
 - (1) WBC \geq 4,000 /ul かつ WBC < 12,000 /ul
 - (2) Platelet > 100,000 /ul
 - (3) GOT および GPT：施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - (4) T. Bil \leq 1.5 mg/dl
 - (5) BUN \leq 25 mg/dl
 - (6) Cr \leq 1.5 mg/dl
 - (7) Normal ECG（臨床上問題のない不整脈，虚血性変化は適格とする）
- ⑧ 直腸癌に対する前治療がないこと.
- ⑨ 患者本人から文書による同意が得られたこと.

除外条件

- ① 遠隔転移又は，鼠径リンパ節転移陽性有り.
- ② 重篤な臓器障害を有する患者.
- ③ 排液処置が必要な胸水，腹水の貯留を有する患者.
- ④ 消化管からの持続する大量出血を有する患者.
- ⑤ 重篤な感染症を合併している患者.
- ⑥ 重篤な合併症（腸管麻痺，腸閉塞，間質性肺炎，肺線維症，コントロール困難な糖尿病，心不全腎不全，肝不全）を有する患者.
- ⑦ 活動性の重複癌を有する患者（5年以上の無病期間があれば活動性がないと判断する）.
- ⑧ 腹部への放射線療法の既往例.
- ⑨ 重症の精神障害のある症例.
- ⑩ 妊婦もしくは妊娠している可能性のある症例および授乳婦.
- ⑪ その他担当医が本試験の対象に不適当と判断した症例.

現在下部直腸癌に対する術前化学放射線療法後手術を行う別の臨床試験がすでに進行中である（申請番号：648）. 本試験は，この試験の患者選択基準を満たさない症例を対象とする予定である. 具体的には，肛門縁から腫瘍下端が2cm以内，年齢が76-80歳の症例を予定している.

研究に参加されなかった場合の治療について

研究に参加されなかった場合は、術前治療を行わない根治手術を行う。腹会陰的直腸切断術、低位前方切除術などの根治的手術に加え、自律神経温存側方郭清が付加される。術後補助化学療法は進行度に応じて適宜行う。

7. 期待される利益及び不利益，危険性

データの解析は匿名化のもとで行われているため、個人情報漏洩する可能性はない。本研究で行われる治療はすべて通常の保険診療の範囲で行われる。患者の金銭的利益，不利益はいっさい生じない。他の治療法（手術＋術後補助化学療法）を行う選択肢についても十分説明する。計画書に記載された有害事象の発現が想定される。しかしながら、これは実地医療と同様の程度で起こりうることであり、試験に参加したという理由で変わるものではない。逆に、計画書に記載されたとおり、中止規準を設け、試験グループ内での徹底を行い、実地医療よりも頻回なモニターを行うことにより、有害事象の発現リスクを下げることで、有害事象の重篤化を防ぐことが可能であると考えられる。

8. 有害事象への対応

本試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、試験責任医師あるいは分担医師は、適切な治療とその他の必要な措置を含めた最善の処置を行うこととする。なお、健康被害が生じた場合には必要な治療を含めた最善の処置を行うが、その治療等は保険診療により行われ金銭の補償は行わない。

9. 費用について

本研究は、NPO法人 群馬がんアカデミーの支援によって行う。本研究で行われる治療は通常の保険診療の範囲で行われる。患者の金銭的利益，不利益は一切生じない。

10. 資料の取扱い

本研究で利用する試料は特になし。

11. 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」，「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない熊谷洋一准教授のもとで行う（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

12. 利益相反

本試験の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

13. 知的財産権

本研究で得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者に帰属する。

14. 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者（研究実施責任者および共同研究者）が書類（添付資料②）を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。説明時期はすべての治療の開始前とする。本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、個人情報保護、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し、承諾を得た場合、本人より署名を得る（添付資料②）。

15. 医学上の貢献の予測

欧米の臨床試験において、進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法は局所再発率を低下させ、肛門、自律神経温存率および生存率を向上させる可能性が示唆されている。本邦では拡大切除を主体に手術単独で治療されてきたため、術前化学放射線療法の治療経験が乏しく、欧米での臨床試験の結果と同様の結果が得られるか確認する必要がある。カペシタビンやUFT/LVを併用することで、外来通院での治療を可能とし、より高い局所効果とQOLを得ることを目的とした本試験は意義の高いものである。また、術前照射で肛門括約筋を支配する神経に障害を与えそのために肛門機能が悪くなるという説がある。しかしいずれの報告も骨盤広範囲照射、あるいは短期照射を行った場合に限られる。本研究のように照射野を小骨盤に限局すれば耐容線量が低い神経細胞核に対する障害を避ける事ができる可能性を証明する臨床的意義は大きい。

16. 研究代表者、当センター研究責任者・実施者

研究代表者：

桑野博行 群馬大学大学院医学系研究科 病態総合外科学

研究責任者：

浅尾高行 群馬大学大学院医学系研究科 がん治療臨床開発学講座

研究事務局：

松井由佳

群馬大学大学院医学系研究科 がん治療臨床開発学講座

〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22 TEL: 027-220-8222, FAX: 027-202-0212

当センター研究責任者：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 准教授 石橋敬一郎

実施者：

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	教授	石田秀行
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	傍島 潤
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	幡野 哲
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島雄介

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	教授	高橋健夫
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	助教	西村敬一郎
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	助教	山野貴史
埼玉医科大学総合医療センター	放射線腫瘍科	助教	上野周一

参考文献

- 1) Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36: 564-572, 1993.
- 2) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731-1740, 2004.
- 3) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC radiotherapy group trial 22921: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355: 1114-1123, 2006.
- 4) Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24: 4620-4625, 2006.