

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
大腸がんグループ

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG2207

臨床病期Ⅲの下部直腸癌に対する total neoadjuvant therapy(TNT)および
選択的側方リンパ節郭清の意義に関するランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書

ver. 1.1.0

A phase III randomized controlled trial comparing total mesorectal excision and lateral lymph node dissection plus adjuvant chemotherapy with total neoadjuvant therapy followed by total mesorectal excision and selective lateral lymph node dissection for the patients with locoregionally advanced low rectal cancer

略称:MARIAGE

グループ代表者:金光幸秀

国立がん研究センター中央病院 大腸外科

研究代表者(研究代表医師):大植雅之

大阪国際がんセンター消化器外科

〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前 3-1-69

研究事務局:安井昌義

大阪国際がんセンター消化器外科

〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前 3-1-69

2022年10月11日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2207)
2023年6月23日	ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認
2024年1月17日	ver. 1.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会 承認
2024年3月28日	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

0. 概要

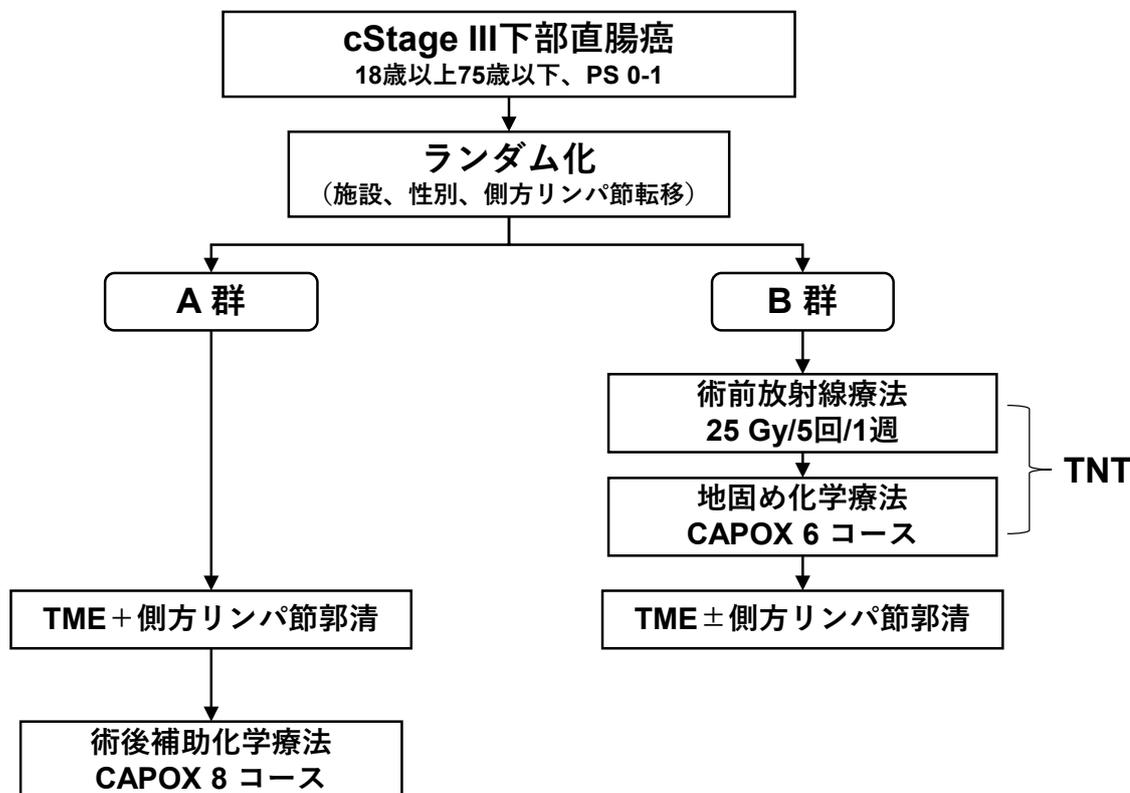
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「臨床病期 III の下部直腸癌に対する total neoadjuvant therapy(TNT)および選択的側方リンパ節郭清の意義に関するランダム化比較第 III 相試験」

平易な研究名称:「下部進行直腸癌に対する TNT と選択的側方郭清に関するランダム化比較試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

cStage III 下部直腸癌を対象に、臨床的側方リンパ節転移陽性の場合には total neoadjuvant therapy(TNT) + 直腸間膜全切除(TME) + 側方リンパ節郭清(lateral lymph node dissection: LLND)を、臨床的側方リンパ節転移陰性の場合には TNT+TME を行う治療が、標準治療である TME+LLND+術後補助化学療法に対して、全生存期間において優れていることをランダム化第 III 相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間(OS)

Secondary endpoints: 無病生存期間(DFS)、無増悪生存期間(PFS)、無局所増悪生存期間(LPFS)、R0 切除割合、術前 TNT の奏効割合(B 群のみ)、組織学的完全奏効(pCR)割合(B 群のみ)、他臓器非合併切除割合、肛門温存割合、無人工肛門肛門温存割合、プロトコール治療完遂割合、TNT 完遂割合(B 群のみ)、術後補助化学療法完遂割合(A 群のみ)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症発生割合、肛門排便機能スコア(Wexner score、LARS score)、排尿機能スコア(I-PSS)、性機能スコア(IIEF-5)

0.3. 対象

※ 患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

- 1) 直腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌、髄様癌)または腺扁平上皮癌と診断されている。もしくは肛門管原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に腺癌(直腸型)または腺扁平上皮癌と診断されている。
- 2) 腫瘍の主占居部位が上部直腸(Ra)、下部直腸(Rb)、肛門管(P)のいずれかである。
- 3) 腫瘍下縁が腹膜反転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。

- 4) 腹部・骨盤造影 CT*と骨盤造影 MRI*による総合診断で cT2-cT4b と診断されている。ただし cT4b のうち、以下の 1 つ以上の臓器浸潤が疑われる場合は除外する。
- ①膀胱三角、②尿道、③仙骨。
- ※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT、造影 MRI が不可能な場合はそれぞれ単純 CT、単純 MRI を許容する。
- 5) スライス厚 1.25 mm 以下の骨盤造影 CT*とスライス厚 5 mm 以下(3 mm 以下を推奨する)の骨盤造影 MRI*による総合診断(骨盤 MRI は必須)で、直腸間膜内リンパ節腫大(短径 10 mm 以上、短径 7 mm 以上で辺縁不正/内部不均一/類円形)または側方リンパ節腫大(短径 7 mm 以上)を認める(cN1-3)(3.9. 参照)。
- ※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT、造影 MRI が不可能な場合はそれぞれ単純 CT、単純 MRI を許容する。
- 6) スライス厚 5 mm 以下の胸部・腹部・骨盤造影 CT*で、遠隔転移を認めない(cM0)。
- ※ 胸部 CT は単純 CT でもよい。
- ※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は腹部・骨盤単純 CT を許容する。
- 7) 下部消化管内視鏡検査および画像検査(注腸造影検査または腹部・骨盤部造影 CT*または CT colonography)を用いた総合診断にて、多発癌を認めない。ただし、内視鏡的切除術により治癒切除が可能と予想される cTis、cT1a(癌が粘膜下層までに留まり、浸潤距離が 1,000 μm 未満であると予想される)病変は多発癌としない。
- ※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は腹部・骨盤単純 CT を許容する。
- 8) 登録日の年齢が 18 歳以上 75 歳以下である。
- 9) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 10) 経口摂取が可能である。
- 11) 他のがん種に対する治療も含めて、直腸切除術(ただし内視鏡的切除術は除く)、骨盤への放射線治療、いずれの既往もない。ただし直腸癌に対する減圧目的の人工肛門の造設が行われていても不適格としない。
- 12) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- 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 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ④ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑤ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ クレアチンクリアランス $\geq 30 \text{ mL/min}$ (クレアチンクリアランス計算値は必ず診療録に記載すること)
- Cockcroft-Gault 式
- 男性: $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$
- 女性: $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$
- 13) 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。

0.4. 治療

A 群: 手術(TME+側方リンパ節郭清)+術後補助化学療法

- 手術: TME+両側 LLND
- 術後補助化学療法: pStage III の場合、CAPOX 療法を 8 コース行う(カペシタビン 2,000 mg/m²/日、1 日 2 回 14 日間連日投与、オキサリプラチン 130 mg/m² 2 時間で静注、その後 7 日間休薬)

B 群: TNT(術前放射線療法+地固め化学療法)+手術(TME±側方リンパ節郭清)

- 術前放射線療法: 骨盤腔 25 Gy/5 回
- 地固め化学療法: CAPOX 療法を 6 コース行う(カペシタビン 2,000 mg/m²/日、1 日 2 回 14 日間連日投与、オキサリプラチン 130 mg/m² 2 時間で静注、その後 7 日間休薬)

- 手術:TME+選択的 LLND
 - LLNM 陽性の場合(登録前画像または術中所見で転移が疑われる場合)TME+選択的 LLND、
 - LLNM 陰性の場合(登録前画像および術中所見で転移が疑われない場合)TMEのみを行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:420人

予定登録期間:4年。追跡期間:登録終了後5年。解析期間:1年。総研究期間:10年

臨床研究の開始日 2023年10月20日

臨床研究の終了予定日 2033年10月19日

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、CRF入力など:JCOGデータセンター(16.16.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.13.)