

- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

* 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲(の逸脱) acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名する JCOG 内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書(SOP)に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じてグループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。

時期: 原則として年 2 回、グループ班会議の際に行う。

対象: 術前化学療法の効果判定に関する CRF が回収された全適格例のうち、術前化学療法中止例を除いた全患者。

方法: 効果判定に用いたすべての画像診断フィルム(またはそのレプリカ、コピー)もしくは画像デジタルデータと、治療経過中の病歴を用い、グループ代表者が指名する 2 名以上の効果判定委員により腫瘍縮小効果の再判定を行う。

効果判定委員は自身が所属する施設からの登録患者の中央判定は行わない。

なお、中央判定の結果をもって施設側で CRF 記入データの変更を行わないこと。

15.2. 附随研究

本試験では附随研究は行わない。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

16.1. 本試験の主たる研究班

- ・ 厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業 (H22-がん臨床一般-016)
「高度リンパ節転移を伴う進行胃癌の根治を目指した術前化学療法+拡大手術法の確立」
班研究代表者: 佐野武 (がん研究会有明病院)
- ・ 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
主任研究者: 島田安博 (国立がん研究センター中央病院)

16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の 7 つの研究班 (下記) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/) なお、23-A-16 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- ・ 23-A-17 主任研究者: 飛内賢正 (国立がん研究センター中央病院)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-18 主任研究者: 田村友秀 (国立がん研究センター中央病院)
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-19 主任研究者: 島田安博 (国立がん研究センター中央病院)
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-20 主任研究者: 渋井壮一郎 (国立がん研究センター中央病院)
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-21 主任研究者: 伊藤芳紀 (国立がん研究センター中央病院)
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-22 主任研究者: 奥坂拓志 (国立がん研究センター中央病院)
「難治性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-16 主任研究者: 福田治彦 (国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

- 16.3. JCOG 代表者
田村友秀 国立がん研究センター中央病院
- 16.4. 研究グループとグループ代表者
JCOG 胃がんグループ
グループ代表者: 笹子 三津留
兵庫医科大学 上部消化管外科
住所: 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
TEL: 0798-45-6767
FAX: 0798-45-6764
E-mail: msasako@hyo-med.ac.jp
グループ事務局(外科): 佐野 武
がん研究会有明病院 消化器外科
住所: 〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31
TEL: 03-3520-0111
FAX: 03-3570-0343
E-mail: takeshi.sano@jfc.or.jp
グループ事務局(内科): 朴 成和
聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学
住所: 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
TEL: 044-977-8111
FAX: 044-975-3755
E-mail: n.boku@marianna-u.ac.jp
- 16.5. 研究代表者
佐野 武
がん研究会有明病院 消化器外科
住所: 〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31
TEL: 03-3520-0111
FAX: 03-3570-0343
E-mail: takeshi.sano@jfc.or.jp
- 16.6. 研究事務局
伊藤 誠二
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部
住所: 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-764-2963
E-mail: seito@aichi-cc.jp
- 16.7. 薬物療法研究事務局
高張 大亮
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部
住所: 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-764-2963
E-mail: dtakahari@aichi-cc.jp

16.8. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) で 1 か月に 1 度更新されているので、確認可能である。(2012 年 6 月現在)

2011 年 4 月より、胃がん外科グループから胃がんグループへ再編された。下記の JCOG 胃がんグループのうち、本試験への参加施設は行頭に○印の付いた 50 施設である。

参加予定	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	年間登録数 見込み
○	函館厚生院函館五稜郭病院	外科	高金 明典	高金 明典	2
○	岩手医科大学	外科	肥田 圭介	藤原 久貴	2
○	国立病院機構仙台医療センター	外科	斉藤 俊博	手島 伸	2
○	宮城県立がんセンター	外科	藤谷 恒明	山並 秀章	4
○	山形県立中央病院	外科	福島 紀雅	野村 尚	5
○	栃木県立がんセンター	外科	稲田 高男	稲田 高男	3
○	防衛医科大学校	外科	長谷 和生	辻本 広紀	5
○	埼玉県立がんセンター	消化器外科	田中 洋一	川島 吉之	2
○	国立がん研究センター東病院	消化管腫瘍科	木下 敬弘	布施 望	10
○	国立がん研究センター中央病院	胃外科	片井 均	深川 剛生	10
○	がん・感染症センター都立駒込病院	外科	岩崎 善毅	大橋 学	4
○	東京医科歯科大学	消化器外科	杉原 健一	小嶋 一幸	1
○	がん研究会有明病院	消化器外科	佐野 武	比企 直樹	10
	虎の門病院	消化器科、消化器外科、臨床腫瘍科	宇田川 晴司	貝瀬 満	-
○	都立墨東病院	外科	西田 正人	西田 正人	2
○	神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター	消化器外科	円谷 彰	吉川 貴己	3
○	北里大学医学部	消化器内科	小泉 和二郎	樋口 勝彦	2
○	横浜市立大学附属市民総合医療センター	消化器病センター	國崎 主税	國崎 主税	5
○	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	梨本 篤	藪崎 裕	4
○	新潟県厚生連長岡中央総合病院	外科	河内 保之	牧野 成人	2
○	燕労災病院	外科	宮下 薫	宮下 薫	2
○	富山県立中央病院	外科	加治 正英	加治 正英	3
○	石川県立中央病院	消化器内科	土山 寿志	稲木 紀幸	2
○	岐阜大学医学部	腫瘍外科	吉田 和弘	山口 和也	2
○	岐阜市民病院	外科	山田 誠	山田 誠	4
○	静岡県立総合病院	消化器センター	高木 正和	高木 正和	3
○	静岡県立静岡がんセンター	胃外科	寺島 雅典	寺島 雅典	4
○	愛知県がんセンター中央病院	消化器外科	伊藤 誠二	三澤 一成	4
○	名古屋大学医学部	消化器外科 1・消化器外科 2	小寺 泰弘	深谷 昌秀	2
	藤田保健衛生大学	消化管外科	宇山 一朗	谷口 桂三	-
○	国立病院機構京都医療センター	外科	山口 高史	畑 啓昭	2
	京都第 2 赤十字病院	外科	谷口 弘毅	柿原 直樹	-
○	大阪大学医学部	消化器外科	土岐 祐一郎	黒川 幸典	3
○	近畿大学医学部	外科	今本 治彦	今野 元博	2
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	消化器外科	藤原 義之	岸 健太郎	2
○	国立病院機構大阪医療センター	外科	辻仲 利政	藤谷 和正	10
○	大阪医科大学	消化器外科	後藤 昌弘	野村 栄治	3
○	市立豊中病院	外科	藤田 淳也	藤田 淳也	3
○	市立堺病院	外科	今村 博司	今村 博司	8
○	関西医科大学附属枚方病院	外科	中根 恭司	井上 健太郎	3

参加 予定	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	年間登録数 見込み
○	神戸大学医学部	消化器内科/食道 胃腸外科	東 健	奥野 達哉	2
○	関西労災病院	消化器外科	田村 茂行	谷口 博一	2
○	兵庫医科大学	上部消化管外科	笹子 三津留	松本 友寛	4
○	兵庫県立がんセンター	消化器外科	西崎 朗	金治 新悟	2
○	市立伊丹病院	外科	平塚 正弘	平塚 正弘	2
	天理よろづ相談所病院	腹部一般外科	吉村 玄浩	浅生 義人	-
○	和歌山県立医科大学	第2外科	山上 裕機	岩橋 誠	3
○	島根大学医学部	消化器・総合外科	田島 義証	平原 典幸	3
○	広島市立広島市民病院	外科	二宮 基樹	丁田 泰宏	3
○	広島市立安佐市民病院	外科	平林 直樹	杉山 陽一	2
○	福山市民病院	外科	井谷 史嗣	浅海 信也	3
○	国立病院機構四国がんセンター	消化器外科・消化 器内科	栗田 啓	野崎 功雄	2
○	高知医療センター	腫瘍内科	尾崎 和秀	西岡 豊	3
○	大分大学医学部附属病院	消化器外科	北野 正剛	白石 憲男	3

計 174 人(試験開始時)

16.9. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設のIRB 審査への提出に先立ちJCOGプロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。

(委員の構成・所属は承認時のもの 更新なし)

最新のものはホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

委員長	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がん研究センターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	国立がん研究センター中央病院
委員	伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	軒原 浩	国立がん研究センター中央病院
	佐治 重衝	埼玉医科大学
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院
	○佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	仁保 誠治	国立がん研究センター東病院
	加藤 健	国立がん研究センター中央病院
	黒川 幸典	大阪大学
	鹿間 直人	佐久総合病院
	丸山 隆志	東京女子医科大学
	山口 拓洋	東北大学病院
	山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター
	森田 智視	横浜市立大学大学院医学研究科
	田中 司朗	京都大学医学部附属病院
	小原 泉	自治医科大学
	植田 いずみ	東海大学医学部
	笹山 洋子	静岡県立静岡がんセンター
	○笠井 宏委	京都大学医学部附属病院
審査員	○坪佐 恭宏	静岡県立静岡がんセンター
	○山崎 健太郎	静岡県立静岡がんセンター
事務局長	中村 健一	国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター
事務局	村上 智美	国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-2511(内線 2404) FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。)

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局
 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-2511(内線 2404) FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.11. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.12. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門

福田 治彦/柴田 大朗/水澤 純基

DM 部門

加幡晴美/甲木博美/東大森綾

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一/木村 綾/片山 宏

16.13. プロトコール作成

プロトコール作成

愛知県がんセンター中央病院

伊藤誠二

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)

柴田 大朗

DM 部門(CRF 作成)

加幡 晴美/甲木 博美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一/木村 綾/片山 宏

研究支援部門(IC 文書担当)

木村 綾

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者または研究事務局による、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究グループ代表者及び JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、薬物療法研究事務局、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備及び発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v4.0)
- Clavien-Dindo 手術合併症分類 (JCOG 胃がん外科グループ版)
- CRF 一式

19. 参考文献

- ¹ 厚生労働省 人口動態調査: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>
- ² 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/>
- ³ GLOBOCAN <http://globocan.iarc.fr/>
- ⁴ 日本胃癌学会. 胃癌取り扱い規約 第14版: 金原出版; 2010.
- ⁵ Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, Isobe Y, Honda I, Katai H, Arai K, Kodera Y, Nashimoto A. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 2006;9(2):51-66.
- ⁶ 日本胃癌学会. 胃癌取り扱い規約 第13版: 金原出版; 1999.
- ⁷ 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第2版: 金原出版; 2004
- ⁸ 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第3版: 金原出版; 2010
- ⁹ Wanabo HJ, Kennedy BJ, Chmie CR et al.: Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592
- ¹⁰ Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with MFC followed by oral fluorouracil in serosa negative gastric cancer: JCOG Study 9206-1. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2282-87.
- ¹¹ Miyashiro, H. Furukawa, M. Sasako, and K. Arai: No survival benefit with adjuvant chemotherapy for serosa-positive gastric cancer: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin followed by oral fluorouracil in serosa-positive gastric cancer. *Japan Clinical Oncology Group 9206-2, #4, 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*
- ¹² Maehra Y, Morigucgi S, Sakaguchi Y et al.: Adjuvant chemotherapy enhances long-term survival of patients with advanced gastric cancer following curative resection. *J Surg Oncol* 1990; 45: 169-172
- ¹³ Maruyama K. The Most Important Prognostic Factors for Gastric Cancer Patients: A Study Using Univariate and Multivariate Analyses. *Scand.J.Gastroenterol* 1987;22(S133):63-68.
- ¹⁴ 岡島一雄. 胃癌患者の予後因子—多変量解析による検討—. *日消外会誌* 1997;30:700-711.
- ¹⁵ 中島聰總、太田恵一朗、大山繁和: スキルス胃癌の長期生存例. 曾根融生、井藤久雄編、スキルス胃癌—基礎と臨床—. 大阪、医薬ジャーナル社、1997, pp199-207
- ¹⁶ 米村豊、藤村隆、伏田幸夫、他: スキルス胃癌の転移再発形式. 曾根融生、井藤久雄編、スキルス胃癌—基礎と臨床—. 大阪、医薬ジャーナル社、1997, pp78-98
- ¹⁷ Lavonius MI, Gullichsen R, Salo S, Sonninen P, Ovaska J. Staging of gastric cancer: a study with spiral computed tomography, ultrasonography, laparoscopy, and laparoscopic ultrasonography. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12(2):77-81.
- ¹⁸ Shimizu H, Imamura H, Ohta K, Miyazaki Y, Kishimoto T, Fukunaga M, Ohzato H, Tatsuta M, Furukawa H. Usefulness of staging laparoscopy for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2010;40(2):119-24.
- ¹⁹ Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Seki S, Saito H, Sakata Y, Hyodo I. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):319-23.
- ²⁰ Boku N, Yamamoto S, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Kimura A, Ohtsu A. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). Presented at the 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, June 2-5, 2007. Abstract 2007.
- ²¹ Tsuburaya A, Sasako M, Furukawa H, Fukushima N, Fujitani T, Tanemura H, Yamamoto S. Preoperative adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology Group (JCOG0001). Presented at the 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium, Hollywood, FL, January 27-29. Abstract 2005.
- ²² Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60(24):6921-6.
- ²³ Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, Oshita H, Ito S, Kawashima Y, Fukushima N. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2009;96(9):1015-1022.
- ²⁴ Kawashima Y, Sasako M, Tsuburaya A, Sano T, Tanaka Y, Nashimoto A, Fukushima N, Iwasaki Y, Yamamoto S, Fukuda H. Phase II study of preoperative neoadjuvant chemotherapy (CX) with S-1 plus cisplatin for gastric cancer (GC) with bulky and/or para-aortic lymph node metastases: A Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0405). Presented at the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orland, FL, January 25-27. Abstract 2008.
- ²⁵ Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, Shirao K, Matsumura Y, Gotoh M. Phase I/II study of

- S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003;89(12):2207-12.
- ²⁶ Iwasaki Y, Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sato A, Tsujinaka T, Fukushima N, Nashimoto A, Arai K, Kinoshita T. Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0210). Presented at the 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 26-28, 2006. Abstract 2006.
- ²⁷ Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9(3):215-21.
- ²⁸ Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359(5):453-62.
- ²⁹ Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-20
- ³⁰ Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
- ³¹ Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, Participants MT. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
- ³² Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, Vynnychenko I, Garin A, Lang I, Falcon S. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-53.
- ³³ Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R, Kurihara M, Suminaga M, Ota J, Hirabayashi N. [Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25(12):1915-24.
- ³⁴ Mai M, Sakata Y, Kanamaru R, Kurihara M, Suminaga M, Ota J, Hirabayashi N, Taguchi T, Furue H. [A late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a cooperative study group trial (group B)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999;26(4):487-96.
- ³⁵ Ohtsu A, Shimada Y, Yoshida S, Saito H, Seki S, Morise K, Kurihara M. Phase II study of protracted infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: report from the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Eur J Cancer* 1994;30A(14):2091-3
- ³⁶ Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, Taguchi T. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* 1999;57(3):202-10.
- ³⁷ Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, et al: Neoadjuvant chemotherapy for high grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 1993; 17: 256-262
- ³⁸ Nakajima T, Ohta K, Ishihara S, et al: Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurative gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:203-208
- ³⁹ Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-7.
- ⁴⁰ Sato Y, Takayama T, Sagawa T, Takahashi Y, Ohnuma H, Okubo S, Shintani N, Tanaka S, Kida M, Sato Y, Ohta H, Miyaishi K, Sato T, Takimoto R, Kobune M, Yamaguchi K, Hirata K, Niitsu Y, Kato J. Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(4):721-8.
- ⁴¹ Fushida S, Fujimura T, Oyama K, Yagi Y, Kinoshita J, Ohta T. Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. *Anticancer Drugs* 2009;20(8):752-6.
- ⁴² Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, Higuchi K, Tanabe S, Nishimura K, Katada C, Nakatani K, Takagi S, Saigenji K. A multicenter, phase I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). *Oncology* 2008;75(1-2):1-7.
- ⁴³ Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, et al: Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer: (KDOG 0601) #4555, 2009 ASCO Annual Meeting
- ⁴⁴ Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node

dissection for gastric cancer.

⁴⁵ Kurokawa Y, Sasako M, Ando N, Sano T, Igaki H, Iwasaki Y, Tsuruya A, Fukuda H. Validity of response criteria in neoadjuvant chemotherapy against gastric and esophageal cancer: Correlative analyses of multicenter JCOG trials. Presented at the 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 15–17, 2009. Abstract 2009.

⁴⁶ 制吐剤適正使用ガイドライン第1版 金原出版、東京、2010.

⁴⁷ Journal of the National Cancer Institute, Vol. 92, No. 3, 205–216, February 2, 2000 New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michael C. Christian, Steve G. Gwyther

研究成果の刊行物・別刷

Clinical Trial Note

A Phase II Study of Systemic Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and S-1 (DCS) Followed by Surgery in Gastric Cancer Patients with Extensive Lymph Node Metastasis: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1002

Hiroshi Katayama¹, Seiji Ito^{2,*}, Takeshi Sano³, Daisuke Takahari⁴, Junki Mizusawa¹, Narikazu Boku⁵, Akira Tsuburaya⁶, Masanori Terashima⁷, Mitsuru Sasako⁸ and Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group

¹Japan Clinical Oncology Group Data Center/Operations Office, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center, Tokyo, ²Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, ³GI Surgery Division, Cancer Institute Hospital, Tokyo, ⁴Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, ⁵Department of Clinical Oncology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, ⁶Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, ⁷Division of Gastric Surgery, Shizuoka Cancer Center, Mishima and ⁸Department of Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya

*For reprints and all correspondence: Seiji Ito, Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan. E-mail: seito@aichi-cc.jp

Received December 27, 2011; accepted March 16, 2012

A Phase II trial was initiated in Japan to evaluate the efficacy and safety of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. Patients are eligible to participate in the study if they have para-aortic lymph node metastases (stations no. 16a2/16b1) and/or a bulky lymph node ($\geq 3 \text{ cm} \times 1$ or $\geq 1.5 \text{ cm} \times 2$) along the celiac, splenic, common or proper hepatic arteries or the superior mesenteric vein, while patients with other distant metastases are ineligible. A total of 50 patients will be enrolled over 2.5 years. The primary endpoint is the response rate of the preoperative chemotherapy, which will be assessed based on the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ver. 1.0. The secondary endpoints are %3-year survival, %5-year survival, proportion of patients with R0 resection, proportion of patients who complete the preoperative chemotherapy and surgery, proportion of patients who complete the protocol treatment, pathological response rate and adverse events. This trial was registered at the UMIN Clinical Trials Registry (www.umin.ac.jp/ctr/) as UMIN000006069.

Key words: gastric cancer – extensive lymph node metastasis – preoperative chemotherapy – Phase II

INTRODUCTION

Gastric cancer with extensive lymph node metastasis (ELM) is often unresectable. Furthermore, patients with gastric cancer and ELM often have a poor prognosis, even after an R0 resection. The Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (SCSG/JCOG) has addressed this problem.

Since 2000, we have performed two Phase II trials (JCOG0001 and JCOG0405) to evaluate the preoperative chemotherapy followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection (PAND) for gastric cancer with ELM. In JCOG0001, the patients received two or three courses of irinotecan (70 mg/m^2 on days 1 and 15) and cisplatin (80 mg/m^2 on day 1), and then underwent surgery.

This study showed a good %3-year survival of 27.0%, but was terminated because of three treatment-related deaths (TRDs) among 55 enrolled patients (1). To develop a safer and more effective treatment, we conducted JCOG0405, in which patients received two or three courses of cisplatin (60 mg/m² on day 8) and S-1 (80 mg/m² from days 1–21) (CS) as preoperative chemotherapy and then underwent surgery. This study also showed an excellent %3-year survival of 58.8% with no TRD and low toxicity (2). Preoperative chemotherapy with CS is highly promising and is considered the current standard treatment for gastric cancer patients with ELM in SCSG/JCOG.

JCOG9501 demonstrated that prophylactic PAND did not improve survival (3). However, an integrated analysis of JCOG0001 and JCOG0405 showed a greater therapeutic index (multiplication of frequency of lymph nodes metastasis by a 3-year survival rate) (4) of para-aortic lymph node than JCOG9501 even in patients with bulky lymph node without para-aortic lymph node preoperatively (JCOG0001: 4.3, JCOG0405: 12, JCOG9501: 2.7). Therefore, we adopted the same surgical procedure as in previous studies, D2 plus PAND, for all this population.

Recently, the addition of docetaxel to cisplatin and 5-FU was shown to improve the outcome of unresectable or recurrent gastric cancer patients in the USA and Europe (5). In Japan, several Phase I and Phase II trials have been conducted to evaluate a combination of docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (6–9). Although neutropenia and febrile neutropenia frequently occurred, the response rate was extremely high in each trial. Among several DCS regimens, we adopted the one used in the Phase II trial at Kitasato University (the Kitasato regimen) because this regimen was shown to have less toxicity and a higher response rate than other regimens. Here, we are conducting a multi-institutional Phase II trial (JCOG1002) to evaluate the efficacy and safety of DCS (the Kitasato regimen) as a preoperative chemotherapy for gastric cancer with ELM. If the efficacy and safety prove to be sufficient, we will conduct a Phase III trial to compare preoperative DCS with the current standard CS.

The JCOG Protocol Review Committee approved this study protocol in June 2011, and this study was activated in July 2011. This trial was registered at the UMIN Clinical Trials Registry (www.umin.ac.jp/ctr/) as UMIN000006069.

PROTOCOL DIGEST OF THE JCOG1002

PURPOSE

The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of DCS as a preoperative chemotherapy for gastric cancer with ELM.

STUDY SETTING

A multi-institutional (50 specialized centers), single-arm Phase II trial.

ENDPOINTS

The primary endpoint is the response rate to preoperative chemotherapy as assessed by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver. 1.0. RECIST ver. 1.0 is used instead of ver. 1.1 because we will compare the results with previous studies using the same criteria. The secondary endpoints are %3-year survival, %5-year survival, proportion of patients with R0 resection, proportion of patients who complete the preoperative chemotherapy and surgery, proportion of patients who complete the protocol treatment, pathological response rate and adverse events.

INCLUSION CRITERIA

- (i) Histologically proven primary gastric adenocarcinoma
- (ii) Contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT; 10 mm or less of slice thickness) revealed one or both of the following:
 - (a) Para-aortic lymph node metastasis ≥ 1.0 cm between the upper margin of the celiac artery and the upper border of the inferior mesenteric artery (stations no. 16a2/16b1)
 - (b) Bulky lymph nodes (≥ 3 cm \times 1 or ≥ 1.5 cm \times 2) along the celiac, splenic, common or proper hepatic arteries, or the superior mesenteric vein
- (iii) Contrast-enhanced thoracic/abdominal/pelvic CT revealed none of the following:
 - (a) Mediastinal lymph node metastasis
 - (b) Lung metastasis
 - (c) Peritoneal metastasis
 - (d) Liver metastasis
 - (e) Pleural effusion, ascites
 - (f) Para-aortic lymph node metastasis other than stations no. 16a2/16b1
 - (g) Other distant metastases
- (iv) The macroscopic tumor type is neither the Borrmann type 4 nor large (8 cm or more) type 3
- (v) No esophageal invasion or an invasion of 3 cm or less
- (vi) No gastric stump cancer
- (vii) No clinical signs of cervical lymph node or distant metastases
- (viii) A staging laparoscopy or laparotomy performed within 28 days revealed negative washing cytology and no peritoneal metastasis
- (ix) Aged between 20 and 75 years
- (x) An Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1
- (xi) No prior chemotherapy, radiotherapy or endocrine therapy for any malignancies
- (xii) No prior surgery for gastric carcinoma except bypass surgery and endoscopic resection
- (xiii) Fair oral intake with or without bypass surgery
- (xiv) Adequate organ function
- (xv) Written informed consent

EXCLUSION CRITERIA

- (i) Synchronous or metachronous (within 5 years) malignancies other than carcinoma *in situ* or mucosal carcinoma
- (ii) Pregnant or breast-feeding women
- (iii) Severe mental disease
- (iv) Currently treated with systemic steroids
- (v) HBs antigen positive
- (vi) Currently treated with flucytosine, phenytoin or warfarin
- (vii) Iodine allergy
- (viii) History of hypersensitivity to docetaxel, cisplatin or polysorbate 80
- (ix) Peripheral motor neuropathy or peripheral sensory neuropathy for any reason
- (x) Edema of the limbs and trunk for any reason
- (xi) Interstitial pneumonia, pulmonary fibrosis or severe emphysema
- (xii) Active bacterial or fungal infections
- (xiii) History of myocardial infarction or unstable angina pectoris within 6 months
- (xiv) Uncontrolled hypertension
- (xv) Uncontrolled diabetes mellitus or routine administration of insulin.

TREATMENT METHODS

PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY

Patients receive an infusion of docetaxel (40 mg/m²/day) and cisplatin (60 mg/m²/day) on day 1, and take oral S-1 (80 mg/m²/day) for 2 weeks from days 1–14 followed by a 2-week rest period. Two courses of preoperative chemotherapy are administered unless unequivocal progression or unacceptable toxicities are observed. After the second course, the tumor response and feasibility of R0 resection are evaluated. When possible, the patient undergoes surgery within 56 days (preferably 28 days) after the last S-1 treatment. When R0 resection is considered difficult despite tumor shrinkage after the second course, the patient receives the third course of DCS before surgery.

PREOPERATIVE EXAMINATIONS

Before enrollment, contrast enhanced thoracic/abdominal/pelvic CT (<10 mm slice thickness) and staging laparoscopy (or intra-abdominal exploration during bypass surgery) are mandatory to check the eligibility criteria. After the second or third course of preoperative chemotherapy, patients are evaluated by the following examinations to check the feasibility of the surgery:

- (i) Contrast-enhanced thoracic CT
- (ii) Contrast-enhanced abdominal/pelvic CT (the same slice width as baseline evaluation)
- (iii) Staging laparoscopy is not mandatory

- (iv) Tumor marker (CEA, CA19-9)
- (v) Adequate organ function.

SURGERY

A total or distal gastrectomy with D2 plus PAND is performed. In the total gastrectomy for an upper gastric tumor, the spleen is also removed. Involved adjacent organ(s), if any, is also removed to achieve R0 resection. A laparoscopic gastrectomy is not allowed. If resectable M1 disease (hepatic, peritoneal and/or lymphatic metastases) is found during surgery, it is removed to achieve R0 resection. If R0 resection is impossible, the protocol treatment is terminated. When total gastrectomy with thoracotomy, left upper abdominal exenteration, pancreaticoduodenectomy or Appleby's operation is required to achieve the R0 resection, the protocol treatment is terminated after the operation is completed.

POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY

After the R0 resection, adjuvant chemotherapy with S-1 is initiated within 42 days from surgery. A 6-week course consisting of 4 weeks of daily oral S-1 administration at a dose of 80 mg/m²/day followed by 2 weeks of rest is repeated during the first year after surgery. If S-1 treatment is not initiated within 12 weeks after surgery for any reason, the protocol treatment is terminated. Even after the R0 resection, if the tumor progressed during the preoperative chemotherapy and histological examination of the resected specimen showed no chemotherapeutic effect, the protocol treatment is terminated and S-1 is not administered.

FOLLOW-UP

All enrolled patients are followed for 5 years. Physical and blood examinations are conducted every 3 months for the first 3 years and every 6 months for the last 2 years. An abdominal CT is performed every 6 months for the first 3 years and every year for the last 2 years. Chest X-ray and upper gastrointestinal endoscopy are conducted every year.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL ANALYSIS

This trial investigates the efficacy and safety of preoperative DCS followed by gastrectomy with D2 plus PAND and postoperative S-1. The primary endpoint is analyzed after the tumor response of all enrolled patients is evaluated. If this regimen proves promising, a Phase III trial will be designed to evaluate the superiority of preoperative DCS to preoperative S-1 plus cisplatin in terms of overall survival. In this Phase II trial, the sample size is 50 cases, which provides 80% power based on the hypothesis as the expected value of 80% and a threshold value of 65% in the primary endpoint using one-sided testing at a 10% significance level.

INTERIM ANALYSIS AND MONITORING

Interim analysis is not planned. The JCOG Data Center conducts data management, central monitoring and statistical analysis. If the number of TRDs reaches 3 or the number of cases with R1/R2 resection reaches 13, the registration will be suspended unless the JCOG Data and Safety Monitoring Committee approves the continuation of this trial.

PARTICIPATING INSTITUTIONS

Hakodate Goryoukaku Hospital, Iwate Medical University, National Hospital Organization, Sendai Medical Center, Miyagi Cancer Center, Yamagata Prefectural Central Hospital, Tochigi Cancer Center, National Defense Medical College, Saitama Cancer Center, National Cancer Center Hospital East, National Cancer Center Hospital, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital, Tokyo Medical and Dental University Hospital, Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, Kanagawa Cancer Center, Kitasato University School of Medicine, Yokohama City University Medical Center, Niigata Cancer Center Hospital, Nagaoka Chuo General Hospital, Tsubame Rosai Hospital, Toyama Prefectural Central Hospital, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Gifu University Hospital, Gifu Municipal Hospital, Shizuoka General Hospital, Shizuoka Cancer Center, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya University School of Medicine, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Osaka University Graduate School of Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka National Hospital, Osaka Medical College, Toyonaka Municipal Hospital, Sakai Municipal Hospital, Kansai Medical University Hirakata Hospital, Kobe University Graduate School of Medicine, Kansai Rosai Hospital, Hyogo College of Medicine, Hyogo Cancer Center, Itami City Hospital, Wakayama Medical University School of Medicine, Shimane University School of Medicine, Hiroshima City Hospital, Hiroshima City Asa Hospital, Fukuyama City Hospital, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Kochi Health Science Center and Oita University Faculty of Medicine.

Funding

This study is supported by the National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-16, 23-A-19) and the Health and Labour Sciences Research Grant for Clinical Cancer Research (H22-Gan-016) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Conflict of interest statement

Mitsuru Sasako and Takeshi Sano state that they have received honoraria from Taiho Pharmaceutical Company for promotion of education and research in 2011.

References

1. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009;96:1015–22.
2. Yoshikawa T, Nakamura K, Tsuburaya A, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D3 gastrectomy for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: survival results of JCOG0405. *Am Soc Clin Oncol* 2011 (Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No. 70).
3. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453–62.
4. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg* 1995;82:346–51.
5. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991–7.
6. Sato Y, Takayama T, Sagawa T, et al. Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:721–8.
7. Fushida S, Fujimura T, Oyama K, Yagi Y, Kinoshita J, Ohta T. Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. *Anticancer Drugs* 2009;20:752–6.
8. Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, et al. A multicenter, phase I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). *Oncology* 2008;75:1–7.
9. Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, et al. A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:407–13.



Significance of the Inflammation-Based Glasgow Prognostic Score for Short- and Long-Term Outcomes After Curative Resection of Gastric Cancer

Takeshi Kubota · Naoki Hiki · Souya Nunobe ·
Koshi Kumagai · Susumu Aikou · Ryohei Watanabe ·
Takeshi Sano · Toshiharu Yamaguchi

Received: 12 July 2012 / Accepted: 12 September 2012
© 2012 The Society for Surgery of the Alimentary Tract

Abstract

Background The Glasgow prognostic score (GPS) is a patient-related measure to determine long-term outcomes in cancer patients. This study examined the impact of GPS on outcomes including postoperative complications after curative resection of gastric cancer.

Methods The systemic inflammatory response was assessed by GPS, and the severity of postoperative complications was evaluated according to the Clavien–Dindo classification. Survival analysis was performed by the Kaplan–Meier method and the log rank test. Multivariate analysis was performed to determine significant associations with complications by a logistic regression model and the independent prognostic values by Cox's proportional hazards model.

Results Study patients ($n=1017$) were allocated as follows: 904 (88.9 %) to GPS 0, 92 (9.0 %) to GPS 1, and 21 (2.1 %) to GPS 2. One hundred sixty-three patients (16.0 %) had postoperative complications of \geq grade 2. Multivariate logistic analysis identified gender, body mass index, tumor location, tumor depth, blood transfusion, and comorbidity as significantly correlated with postoperative complications. However, GPS was not associated with the incidence of complication. On the other hand, multivariate analysis for overall survival identified GPS as an independent prognostic factor.

Conclusions GPS is a significant predictor of long-term survival in curable gastric cancer surgery but not of short-term outcomes.

Keywords Gastric cancer · Surgery · Glasgow prognostic score · Postoperative outcome

Introduction

Gastric cancer is the fourth most common malignancy and second most common cause of cancer-related death worldwide. Although the incidence of gastric cancer seems to be decreasing,¹ the predicted incidence for 2010 was more than 1 million.^{2, 3} Features such as tumor stage, tumor size, differentiation, and vessel invasion are well established as

tumor-related prognostic factors. Weight loss and performance status have been also associated with treatment outcome and survival in advanced gastric cancer,^{4, 5} although assessing these parameters as prognostic factors remains problematic because they are often ill-defined and subject to bias.^{6–8} The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Morbidity and Mortality (POSSUM) was subsequently developed as a promising system for risk-adjusted auditing in surgical practice;⁹ however, this system and its modification remain overly complicated.

The association between hypoalbuminemia and poor prognosis in patients with malignancies is well recognized.^{10–14} In addition, it has become clear that a systemic inflammatory response, as evidenced by elevated concentrations of C-reactive protein (CRP), is a prognostic factor independent of performance status, weight loss, tumor stage, and other high-risk pathological features in patients with advanced gastric cancer.^{15–17} Based on the concept that ongoing inflammation mediates a progressive loss of vital protein components of the body and the subsequent

T. Kubota · N. Hiki (✉) · S. Nunobe · K. Kumagai · S. Aikou ·
R. Watanabe · T. Sano · T. Yamaguchi
Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute
Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research,
3-8-31, Ariake,
Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan
e-mail: naoki.hiki@jfer.or.jp

death of patients with advanced cancer, Forrest and colleagues¹⁸ developed the inflammation-based Glasgow prognostic score (GPS), which is simple to measure and well standardized. The GPS is now recognized as one of the most useful scoring systems for determining long-term outcomes in patients with various cancers.^{13, 19, 20} However, the relationship between GPS and short-term outcomes remains uncertain. A recent study in patients with esophagogastric cancer demonstrated that a systemic inflammatory response underlies the recognized relationship between poor nutritional status and poor short-term outcome.^{14, 21} Elevated CRP is indeed associated with an increased incidence of postoperative complications in esophagogastric cancer patients.^{22, 23}

We recently revealed a negative impact of postoperative complications on the long-term survival of patients with curable gastric cancer (manuscript submitted for publication). Thus, reducing postoperative complications may improve long-term survival in such patients. The present study thus sought to clarify the impact of preoperative patient-related status including GPS as a risk factor for postoperative complications and as a prognostic factor after curative resection in the same series of patients with gastric cancer.

Patients and Methods

Source of Data

From March 2005 to December 2008, 1,669 patients with gastric cancer underwent gastrectomy at the Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan. Those patients with distant metastasis, undergoing non-curative gastrectomy, or who died during hospital stay were excluded. The final study group included those remaining patients who also had pre-surgery albumin and CRP measurements recorded ($n=1017$). Gastrectomy and lymph node dissection were carried out according to the recommendations of the Japanese Research Society for Gastric Cancer. Tumor staging was evaluated according to the 7th edition of the International Union Against Cancer (UICC)-TNM classification (7th TNM). Patients with pathological stage II and III basically received adjuvant chemotherapy. Information including patient characteristics, surgical records, and pathological data were obtained from the database of our hospital.

Dates and causes of death among the study patients were collected from the follow-up data based on clinical examinations performed every 3–6 months after discharge. Deaths as a direct result of gastric cancer in the follow-up period were used to calculate the cancer-specific survival (CS) rate, whereas overall survival (OS) evaluated deaths from any cause.

GPS Scoring

The modified GPS (mGPS) was used in addition to the original GPS to evaluate inflammatory status prior to surgery to determine which score is more reflective of prognosis in patients with gastric cancer.²⁴ The GPS was constructed as follows: Patients with both an elevated CRP (> 10 mg/l) and hypoalbuminemia (< 35 g/l) were allocated a score of 2. Patients with only one of these biochemical abnormalities were allocated a score of 1, and those with neither were allocated a score of 0.¹⁸ On the other hand, the mGPS allocated patients with an elevated CRP (> 10 mg/l) a score of 1 or 2 depending on the absence or presence of hypoalbuminemia (< 35 g/l), whereas patients showing no elevation in CRP (≤ 10 mg/l) were allocated a score of 0, even if hypoalbuminemia was present.²⁵ The American Society of Anesthesiologists (ASA) risk classification system was used to evaluate comorbidity because it describes a patient's physical status prior to surgery. The ASA class was determined before any patient underwent anesthesia.

Evaluation of Complications

During the postoperative period, all patients were observed for overall complications and only those who had such occurring within 1 month after surgery (e.g., anastomotic leakage, pancreatic fistula, bleeding, wound infection, intra-abdominal infection, ileus, and pneumonia) were taken as subjects. We then evaluated the presence and severity of these postoperative complications using the Clavien–Dindo classification and defined patients with complications more than or equal to grade 2 as complication positive.^{26–28} When two or more complications occurred in one patient, the higher grade was adopted.

Statistical Analysis

Grouping of the variables was carried out using standard or previously published thresholds. Comparison of categorical variables was performed using χ^2 test. The variables significant on univariate analysis (not shown) were progressed to a stepwise Cox regression analysis. We used the Kaplan–Meier method to estimate survival rates and the Cox proportional hazards model to assess the effects of covariates on OS and CS for both univariate and multivariate analyses with the categorical covariates. To allow for multicollinearity, one of the covariates showing a statistical correlation (such as blood loss and blood transfusion, tumor location and surgical procedure, maximum tumor diameter and tumor depth, adjuvant chemotherapy and T or N factor) was excluded from the clinical perspective. Significance was defined as a P value of less than 0.05. JMP 9.0 statistical software for Macintosh (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for all analysis.