

201221015B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 佐野 武

平成25（2013）年 5月

## 目 次

I. 総合研究報告書	-----	1
------------	-------	---

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  
研究代表者 佐野 武 公益財団法人がん研究会有明病院

II. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表	-----	9
-----------------------	-------	---

III. 資料 JCOG1002 プロトコール

IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

### 総合研究報告書

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

研究代表者 佐野 武 公益財団法人がん研究会有明病院 消化器外科部長

本研究は多施設共同の臨床試験であり、個々の研究分担者固有の研究はないため、本総括研究報告書がすべてを代表するものとする

**研究要旨：** 高度リンパ節転移を有する胃癌に対し、Docetaxel + CDDP + S-1 というわが国独自の3剤併用療法による downstage と、専門施設による拡大リンパ節郭清を伴う胃切除術を加えて治癒率の向上をめざすという第II相試験を行った。JCOG 胃癌グループにて、平成22年度にプロトコルを完成させ、23年度から登録を開始し、平成24年度末まで予定をやや上回るペースで45例が登録された。予定の50例を集積し、効果と安全性が確認できれば、現在の暫定標準とされている術前S-1 + CDDPを対照とする第III相試験を行う計画である。

#### 研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

##### 平成22年度

大下裕夫 岐阜市民病院 部長  
木下 平 国立がん研究センター東病院  
副院長  
齋藤俊博 国立病院機構仙台医療センター  
部長  
田中洋一 埼玉県立がんセンター  
副病院長  
辻本広紀 防衛医科大学校 講師  
二宮基樹 広島市立広島市民病院 副院長  
平塚正弘 市立伊丹病院 院長  
平林直樹 広島市立安佐市民病院 部長  
藤田淳也 市立豊中病院 部長  
藤谷恒明 宮城県立がんセンター 部長

##### 平成23年度

浅海信也 福山市民病院 科長  
宇田川晴司 虎の門病院 部長  
山田 誠 岐阜市民病院 部長  
齋藤俊博 国立病院機構仙台医療センター  
部長  
田中洋一 埼玉県立がんセンター  
副病院長  
田村茂行 独立行政法人労働者健康福祉機  
構関西労災病院 院長補佐  
辻本広紀 防衛医科大学校 講師  
二宮基樹 広島市立広島市民病院 副院長  
平塚正弘 市立伊丹病院 院長  
平原典幸 島根大学医学部附属病院 講師  
平林直樹 広島市立安佐市民病院 部長

藤田淳也 市立豊中病院 部長  
藤谷恒明 宮城県立がんセンター 部長

#### 平成 24 年度

梨本 篤 新潟県立がんセンター新潟病院  
副院長  
平林直樹 広島市立安佐市民病院 副院長  
伊藤誠二 愛知県がんセンター中央病院  
医長  
田中洋一 埼玉県立がんセンター 病院長  
今村博司 市立豊中病院 部長  
山田 誠 岐阜市民病院 部長  
齋藤俊博 国立病院機構仙台医療センター  
部長  
藤谷恒明 宮城県立がんセンター  
医療局長  
平塚正弘 市立伊丹病院 院長  
田村茂行 独立行政法人労働者健康福祉機  
構関西労災病院 副院長・部長  
浅海信也 福山市民病院 科長  
辻本広紀 防衛医科大学校 講師  
掛地吉弘 神戸大学大学院医学研究科  
教授  
宇田川晴司 虎の門病院 消化器外科部長  
平原典幸 島根大学医学部附属病院 講師

#### A. 研究目的

高度リンパ節転移を伴う胃癌では、たとえ肉眼的治癒切除が行えたとしても予後は極めて不良である。しかし、遠隔転移、腹膜播種などの切除不能因子を有する進行胃癌と異なり、強力な術前化学療法と拡大手術の組み合わせにより治癒できる可能性がある。本試験は、このような対象に対してこれまで積み重ねてきた第 II 相試験をさらに発展させ、術前化学療法と拡大手術の最

良の組み合わせ治療を確立することを目的とする。

高い奏効率が報告されている Docetaxel + CDDP + S-1 (DCS) というわが国独自の 3 剤併用療法を用い、さらに専門施設による拡大リンパ節郭清を伴う胃切除術を行うという、わが国のみで行い得る高度な治療法である。

#### B. 研究方法

日本臨床腫瘍グループ (JCOG) 胃癌グループによる多施設共同第 II 相臨床試験としてスタートした。上腹部造影 CT にて高度リンパ節転移陽性 (第 2 群リンパ節転移が一塊となって腫瘤を形成する Bulky N2 と、第 3 群大動脈周囲リンパ節 No.16a2/b1 転移のどちらか、または両方) と診断された症例を対象とし、DCS 療法を 2 コース行った後、腫瘍縮小効果を RECIST で評価し、手術を行う。治癒切除を目指し、D3 郭清を伴う胃切除を行う。術後は S-1 補助化学療法を 1 年間行う。

主評価項目は術前化学療法による奏効割合、副次評価項目は 3 年生存割合、5 年生存割合、根治切除割合、治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合とする。本治療法の安全性・有効性が認められれば、現在暫定標準とみなされる術前 S-1 + CDDP を対照として、第 III 相試験を開始する予定である。

#### C. 研究結果

平成 22 年度にプロトコルを完成させ、平成 23 年 7 月 29 日から登録を開始した。研究プロトコルは、デザインペーパーとして英文論文化した (Katayama et al. Jpn J

Clin Oncol)。23年、24年と登録は順調に進み、平成25年3月末までに予定の90%である45例が登録されている。全例、規定の治療が行われたが、特に重篤な有害事象は報告されていない。主評価項目である術前化学療法の奏効割合に関しては、全症例登録後に中央判定を行う予定であり、中間結果は集計されていない。

本治療計画においてはリンパ節郭清の程度が大きな議論となった。治療前に大動脈周囲リンパ節 No.16 が腫大している症例に関してはこれを切除する D3 郭清を行うことで問題はないが、No.16 に腫大がなく第2群のみが大きく腫大している Bulky N2 症例でも D3 を行うべきか否かで意見が伯仲した。強力な術前化学療法を行うことで過大な手術侵襲を避けることができればメリットが大きい。しかし最終的には、やはり従来試験との比較性を保つことも念頭に、全例 D3 を行うことで意見の統一をみた。しかし一方、本グループによる過去の RCT (JCOG 9501) で予防的 D3 郭清の意義が否定されて以来、日常臨床で D3 郭清が行われることが少なくなっている。本研究では D3 郭清の経験豊富なメンバーによる教育チームを編成し、登録症例の手術時に手術支援が行えるよう準備しているが、これまで教育チームへの要請はなく、各施設で安全に施行されている。

#### D. 考察

T1 胃癌の予後は極めて良好で、T2、T3 胃癌の手術成績も高く、S-1 補助化学療法がこれをさらに改善している。一方、切除不能因子（腹膜播種や遠隔転移）を有する胃癌の予後は未だに極めて不良で、現在の化

学療法にはこれを治癒せしめるパワーはない。この境界域にあると考えられるのが①スキルス型浸潤を示す腫瘍と②高度リンパ節転移を有する腫瘍である。これらは、肉眼的治癒切除が行えたとしても予後は不良（3年生存割合 15-20%）であり、術後補助化学療法の効果も不十分である。

①に対しては現在すでに S-1+CDDP による術前化学療法の効果を検証する第 III 相試験 (JCOG 0501) が進行中であるが、②は比較的頻度が低く、かつ侵襲を伴う高度なリンパ節郭清手技が要求されるため、慎重に第 II 相試験が行われつつあるのが現状である。ところが最新の試験 (JCOG 0405) では予想をはるかに上回る治癒切除達成率と 3 年生存割合が示されており、②は実は高い治療効果の望める対象であることが明らかになってきた。化学療法レジメンと拡大手術の最良の組み合わせを確立するには、質の高い第 II 相試験とこれに続く多施設共同の第 III 相試験が必須である。

JCOG 胃癌外科グループでは、高度リンパ節転移を有する胃癌に対しまず CDDP + CPT-11 と D3 郭清手術による第 II 相試験 (JCOG 0001) を行ったところ、54.5%の臨床奏効割合と期待閾値を上回る 27%の 3 年生存割合を達成したものの、治療関連死が 3 例発生して試験が中止となった (Yoshikawa, Br J Surg, 2009)。同じ対象に対して S-1 + CDDP と D3 郭清手術を行った JCOG 0405 では、臨床奏効割合 64.7%、根治切除割合 82.4%を達成し、かつ 3 年生存割合 59%という成績が得られた。本研究では、DCS というわが国独自の強力な 3 剤併用療法を用いることで、さらに高い治癒をめざす。

平成 23 年 4 月より、JCOG 胃がんグループは再編成され、54 の医療機関を含む大きなグループとなった。本試験終了後、第Ⅲ相試験への移行を予定している。

## E. 結論

高度リンパ節転移を有する胃癌に対し、現時点では術前 S-1 + CDDP と D3 胃切除 (JCOG 0405) で得られた成績が最良である。本研究では、さらに生存期間の改善を目指して DCS という強力な術前化学療法と拡大郭清手術を行い、これまで極めて予後不良と事実上諦められていた症例の多くに治癒をもたらすことが期待される。

今日のわが国の胃癌は、確実に治る早期癌と、非治癒因子を持つ高度進行癌に 2 極化されつつあると言われるが、この境界領域にある本研究対象患者の予後が改善すれば、わが国のみならず世界の胃癌治療全般の底上げにつながる。また、このような毒性の強い化学療法と拡大手術の組み合わせ治療が、外科医を中心とするグループで安全に施行可能であることが示されれば、腫瘍内科医が絶対的に不足するわが国の胃癌患者にとって朗報となる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fukagawa T, Katai H, Saka M, Morita S, Sasajima Y, Taniguchi H, Sano T, Sasako M. Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. World J Surg 2010,34:563-568.
2. Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Kinoshita T, Yasui H, Terashima M, Goto M, Tanigawa N,

Shirao K, Sano T, Sasako M. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010

3. Hioki M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Predictive factors improving survival after gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. World J Surg 2010,34: 555-562.
4. 種村廣巳、大下裕夫、山田 誠、波頭 経明、足立尊仁、松井康司、富田栄一、杉山昭彦、山田鉄也。進行胃癌に対する S-1 + CDDP による術前化学療法の術後病理組織効果と予後。癌と化学療法 2010, 37 : 443-446
5. 種村廣巳、大下裕夫、山田 誠、波頭 経明、足立尊仁、松井康司。腹膜転移を有する胃癌症例に対する治療戦略。癌と化学療法 2010, 37 : 447-451
6. 渡邊伸一郎、二宮基樹、西崎正彦、松川啓義、塩崎滋弘、大野 聡。S-1/cisplatin を用いた術前化学療法により根治 A 手術が可能となった十二指腸浸潤胃癌の 1 例。外科, 72(6) 632-635
7. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. Gastric Cancer 14:97-100, 2011
8. Ahn HS, Yook JH, Park CH, Park YK, Yu W, Lee MS, Sang-Uk H, Ryu KW, Sohn

- TS, Kim HH, Choi SH, Noh SH, Hiki N, Sano T, Yang HK. General perioperative management of gastric cancer patients at high-volume centers. *Gastric Cancer*. 14(2):178-82, 2011
9. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T. Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 98:239-245, 2011
  10. Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Int J Surg Oncol*. Doi:10.1155/2011/748745
  11. Tamura S, Fujitani K, Kimura Y, Tsuji T, Matsuyama J, Iijima S, Imamura H, Inoue K, Kobayashi K, Kurokawa Y, Furukawa H. Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy. *Oncology*. 80 296-300 2011
  12. 浦野真一, 二宮基樹, 西崎正彦, 原野雅生 : D3郭清により5年以上生存した多発大動脈周囲リンパ節転移を伴う高度進行胃癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌*, 72(4) : 884-888, 2011
  13. Katayama H, Ito S, Sano T, Takahari D, Mizusawa J, Boku N, Tsuburaya A, Terashima M, Sasako M. 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 JCOG 1002. *Jpn J Clin Oncol* 2012 Jun;42(6):556-9.
  14. Kubota T, Hiki N, Nunobe S, Kumagai K, Aikou S, Watanabe R, Sano T, Yamaguchi T. Significance of the inflammation-based Glasgow prognostic score for short- and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012 Nov;16(11):2037-44.
  15. Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Sano T, Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol*. 2013 Feb 11. doi: 10.1002/jso.23301.
  16. 梨本篤、藪崎裕、松木淳. 進行胃癌に対する傍大動脈郭清の意義と課題 *癌の臨床* 58(1) : 17-24, 2012.
  17. Nashimoto A, Yabusaki H, Matsuki A. The significance of splenectomy for advanced proximal gastric cancer. *Int J Surg Oncol* doi:10.1155/2012/301230, 2012
  18. Yabusaki H, Nashimoto A. Significance of surgical treatment in multimodal therapy for stage IV highly advanced gastric cancer *Hepatogastroenterology* 60:383-387, 2013
  19. Tsuburaya A, Nagata N, Cho H, Hirabayashi N, Kobayashi M, Kojima H, Munakata Y, Fukushima R, Kameda Y,

- Shimoda T, Oba K, Sakamoto J. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Mar 5. [Epub ahead of print]
20. Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Sakamoto J, Tsuburaya A. Combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1: multi-institutional retrospective analysis. *Gastric Cancer.* 15(3):245-51 2012
21. Tsujimoto H, Horiguchi H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Matsumoto Y, Yoshida K, Hiraki S, Ono S, Yamamoto J, Hase K. Tolerability of adjuvant chemotherapy with S-1 after curative resection in patients with stage II or III gastric cancer. *Oncology letters.* 4: 1135-1139 2012
22. Takeji Y, Yamamoto M, Ito S, Sugiyama M, Egashira A, Saeki H, Morita M, Sakaguchi Y, Toh Y, Maehara Y. Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection. *Surg Today* 42(4):351-8, 2012.
23. Okuyama T, Korenaga D, Edagawa A, Itoh S, Oki E, Kawanaka H, Ikeda Y, Takeji Y, Tateishi M, Tsujitani S, Takenaka K, Maehara Y. Prognostic effects of oral anti-cancer drugs as adjuvant chemotherapy for 2 years after gastric cancer surgery. *Surg Today.* 2012 Aug;42(8):734-40. Epub 2012 Jan 27.
24. Nishikawa K, Morita S, Matsui T, Kobayashi M, Takeuchi Y, Takahashi I, Sato S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J, Takeji Y, Baba H. A randomized phase-II trial comparing sequential and concurrent paclitaxel with oral or parenteral fluorinated pyrimidines for advanced or metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer.* 15 : 363-369, 2012
2. 学会発表
1. Watanabe M., Emi Y., Takeji Y., Oki E., Sakaguchi Y., Yoshida K., Hirabayashi N., Yamanaka T., Baba H., Maehara Y : Phase II study of docetaxel(DTX) and S-1 as neoadjuvant chemotherapy for potentially R0 advanced gastric cancer : 2011 ASCO-GI 2011 SF USA
2. 佐野 武. 消化器癌の治療戦略—海外との比較「胃癌」 2010 日本消化器関連学会機構 JDDW 2010 横浜
3. 手島 伸、齋藤 俊博. ステージIV胃癌に対する緩和手術・減量手術の意義. 第65回日本消化器外科学会総会 2010 下関



4. 江見泰徳, 掛地善久, 定永倫明, 沖英次, 山本学, 折田博之, 坂口善久, 楠本哲也, 平林直樹, 吉田和弘, 馬場秀夫, 山中竹春, 前原喜彦: 根治切除可能進行胃癌に対する Docetaxel/S-1 併用化学療法—術後補助か? 術前か?: 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 京都
5. 定永倫明, 掛地善久, 山下夏美, 沖英次, 山本学, 折田博之, 江見泰徳, 坂口善久, 楠本哲也, 吉田和弘, 馬場秀夫, 平林直樹, 是永大輔, 山中竹春, 前原喜彦: 根治切除可能進行胃癌を対象とした術前 Docetaxel/S-1 補助化学療法の第 II 相試験: 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 京都
6. 杉山陽一, 平林直樹, 新宅谷隆太, 岸直人, 吉村紀子, 新津宏明, 三村剛史, 埜本純哉, 吉満政義, 村上茂, 佐伯修二, 向田秀則, 多幾山渉: 腹腔洗浄細胞診陽性胃癌に対する治療戦略の検討: 第 83 回日本胃癌学会総会 2011 青森
7. Tamura S, Takeno A, Miki H, Uchiyama C, Kanemura T, Ono H, Suzuki R, Nakahira S, Nakata K, Okamura S, Takeda Y. Usefulness of staging laparoscopy for patients with cT3 gastric cancer. 9th International Gastric Cancer Congress. 2011 Seoul
8. 矢口義久, 辻本広紀, 松本佑介, 吉田一路, 熊野 勲, 坂本直子, 平木修一, 藤野啓一\*, 小野 聡\*\*, 市倉 隆, 山本順司, 長谷和生. 高度進行胃癌に対する審査腹腔鏡の意義に関する検討. 第 83 回日本胃癌学会 2011 青森
9. Sano T. Extent of resection and lymphadenectomy in gastric cancer in Japan. 3rd EUNE Gastric Cancer International Workshop. 2012 Germany
10. Sano T. Gastric cancer surgery in Japan : Why is it different? ESMO 14th World Congress on Gastrointestinal Cancer. 2012 Spain
11. Sano T. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy. 4th Asia-Pacific Gastroesophageal Cancer Congress (APGCC). 2012 Singapore
12. 佐野 武 Post ACTS-GC : From Japanese point of view. 第 84 回日本胃癌学会総会 2012 大阪
13. 梨本篤: 進行胃癌に対する臨床重視の術前、術後補助化学療法. 第 67 回日本消化器外科学会総会 2012 富山
14. 藪崎裕, 梨本篤: 高度進行胃癌に対する集学的治療における手術療法の意義. 第 84 回日本胃癌学会 2012 大阪
15. 松木淳, 梨本篤: 高度進行胃癌化学療法奏効例に対する外科切除. 第 84 回日本胃癌学会 2012 大阪
16. 藪崎裕, 梨本篤: Stage IV 胃癌に対する集学的治療における手術療法の意義. 第 112 回日本外科学会総会 2013 千葉
17. 松木淳, 梨本篤: VTR による高度進行

胃癌に対する DCS 療法後の手術手技.  
第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012  
横浜

18. 松木淳、梨本篤: 高度進行胃癌に対する DCS 療法後の手術成績. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 横浜

19. 河内保之、梨本篤: 局所進行胃癌に対する術前 Docetaxel+Cisplatin+S-1 併用療法+外科切除の第 II 相臨床試験. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 横浜

20. Fukushima N, Nashimoto A: A multicenter phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NAC) combined with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) for locally advanced gastric cancer. ESMO Congress 2012 (Vienna) 2012/9/30

21. 伊藤 希、辻本広紀、吉田一路. 術前化学療法中に穿孔・穿通をきたした進行胃癌の 3 例. 第 84 回日本胃癌学会 2012 大阪

22. 熊野 勲、辻本広紀、矢口義久、堀口寛之、松本佑介、吉田一路、高畑りさ、藤野啓一、市倉 隆、小野 聡、山本順司、長谷和生. 大型 3 型、4 型胃癌に対する審査腹腔鏡の意義に関する検討 第 67 回日本消化器外科学会総会 2012 富山

#### G. 知的所有権の取得状況

特に予定していない。

研究成果の刊行・発表に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukagawa T, Katai H, Saka M, Morita S, Sasajima Y, Taniguchi H, <u>Sano T</u> , Sasako M.	Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients.	World J Surg	34	563-568	2010
Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Kinoshita T, Yasui H, Terashima M, Goto M, Tanigawa N, Shirao K, <u>Sano T</u> , Sasako M.	Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer.	Cancer Chemother Pharmacol			2010
Hioki M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, <u>Kinoshita T</u> .	Predictive factors improving survival after gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis.	World J Surg	34	555-562	2010
種村廣巳, <u>大下裕夫</u> , 山田 誠, 波頭経明, 足立尊仁, 松井康司, 富田栄一, 杉山昭彦, 山田鉄也.	進行胃癌に対する S-1 + CDDP による術前化学療法の術後病理組織効果と予後.	癌と化学療法	37	443-446	2010
種村廣巳, <u>大下裕夫</u> , 山田 誠, 波頭経明, 足立尊仁, 松井康司.	腹膜転移を有する胃癌症例に対する治療戦略.	癌と化学療法	37	447-451	2010
渡邊伸一郎, <u>二宮基樹</u> , 西崎正彦, 松川啓義, 塩崎滋弘, 大野 聡.	S-1/cisplatin を用いた術前化学療法により根治 A 手術が可能となった十二指腸浸潤胃癌の 1 例.	外科	72(6)	632-635	2010
<u>Sano T</u> , Aiko T.	New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points.	Gastric Cancer	14	97-100	2011
Ahn HS, Yook JH, Park CH, Park YK, Yu W, Lee MS, Sang-Uk H, Ryu KW, Sohn TS, Kim HH, Choi SH, Noh SH, Hiki N, <u>Sano T</u> , Yang HK.	General perioperative management of gastric cancer patients at high-volume centers.	Gastric Cancer	14(2)	178-182	2011
Kurokawa Y, Sasako M, <u>Sano T</u> , shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T.	Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer.	Br J Surg	98	239-245	2011

<u>Tamura S</u> , Takeno A, Miki H.	Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer.	Int J Surg Oncol	Doi:10.1155/2011/748745		2011
<u>Tamura S</u> , Fujitani K, Kimura Y, Tsuji T, Matsuyama J, Iijima S, Imamura H, Inoue K, Kobayashi K, Kurokawa Y, Furukawa H.	Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy.	Oncology	80	296-300	2011
浦野真一, <u>二宮基樹</u> , 西崎正彦, 原野雅生	D3 郭清により 5 年以上生存した多発大動脈周囲リンパ節転移を伴う高度進行胃癌の 1 例	日本臨床外科学会雑誌	72(4)	884-888	2011
Katayama H, Ito S, <u>Sano T</u> , Takahari D, Mizusawa J, Boku N, Tsuburaya A, Terashima M, Sasako M.	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 JCOG 1002.	Jpn J Clin Oncol	42(6)	556-9	2012
Kubota T, Hiki N, Nunobe S, Kumagai K, Aikou S, Watanabe R, <u>Sano T</u> , Yamaguchi T.	Significance of the inflammation-based Glasgow prognostic score for short- and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer.	J Gastrointest Surg	16(11)	2037-44	2012
Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, <u>Sano T</u> , Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A.	Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210)	J Surg Oncol	doi:10.1002/jso.23301		2013
<u>梨本篤</u> , 藪崎裕, 松木淳	進行胃癌に対する傍大動脈郭清の意義と課題	癌の臨床	58(1)	17-24	2012
<u>Nashimoto A</u> , Yabusaki H, Matsuki A.	The significance of splenectomy for advanced proximal gastric cancer.	Int J Surg Oncol	doi:10.1155/2012/301230		2012
Yabusaki H, <u>Nashimoto A</u> .	Significance of surgical treatment in multimodal therapy for stage IV highly advanced gastric cancer	Hepatogastroenterology	60	383-387	2013

Tsuburaya A, Nagata N, Cho H, <u>Hirabayashi N</u> , Kobayashi M, Kojima H, Munakata Y, Fukushima R, Kameda Y, Shimoda T, Oba K, Sakamoto J.	Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	Mar 5. [Epub ahead of print]		2013
Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, <u>Hirabayashi N</u> , Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Sakamoto J, Tsuburaya A.	Combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1: multi-institutional retrospective analysis.	Gastric Cancer.	15(3)	245-51	2012
<u>Tsujimoto H</u> , Horiguchi H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Matsumoto Y, Yoshida K, Hiraki S, Ono S, Yamamoto J, Hase K.	Tolerability of adjuvant chemotherapy with S-1 after curative resection in patients with stage II or III gastric cancer.	Oncology letters	4	1135-1139	2012
<u>Kakeji Y</u> , Yamamoto M, Ito S, Sugiyama M, Egashira A, Saeki H, Morita M, Sakaguchi Y, Toh Y, Maehara Y.	Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection.	Surg Today	42(4)	351-358	2012
Okuyama T, Korenaga D, Edagawa A, Itoh S, Oki E, Kawanaka H, Ikeda Y, <u>Kakeji Y</u> , Tateishi M, Tsujitani S, Takenaka K, Maehara Y.	Prognostic effects of oral anti-cancer drugs as adjuvant chemotherapy for 2 years after gastric cancer surgery.	Surg Today	42(8)	734-740	2012 Epub 2012 Jan 27.
Nishikawa K, Morita S, Matsui T, Kobayashi M, Takeuchi Y, Takahashi I, Sato S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J, <u>Kakeji Y</u> , Baba H.	A randomized phase-II trial comparing sequential and concurrent paclitaxel with oral or parenteral fluorinated pyrimidines for advanced or metastatic gastric cancer.	Gastric Cancer.	15	363-369	2012

資料： JCOG1002 プロトコール



Japan Clinical Oncology Group

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

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  
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」班

# JCOG1002

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前 Docetaxel + CDDP + S-1 の

## 第Ⅱ 相試験実施計画書 ver1.1

A phase II study of systemic chemotherapy with Docetaxel, CDDP, and S-1 followed by surgery in advanced gastric cancer with extensive lymph node metastasis

略称: BulkyGC 術前 DCS Phase II

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

研究代表者 : 佐野 武  
がん研究会有明病院 消化器外科  
〒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

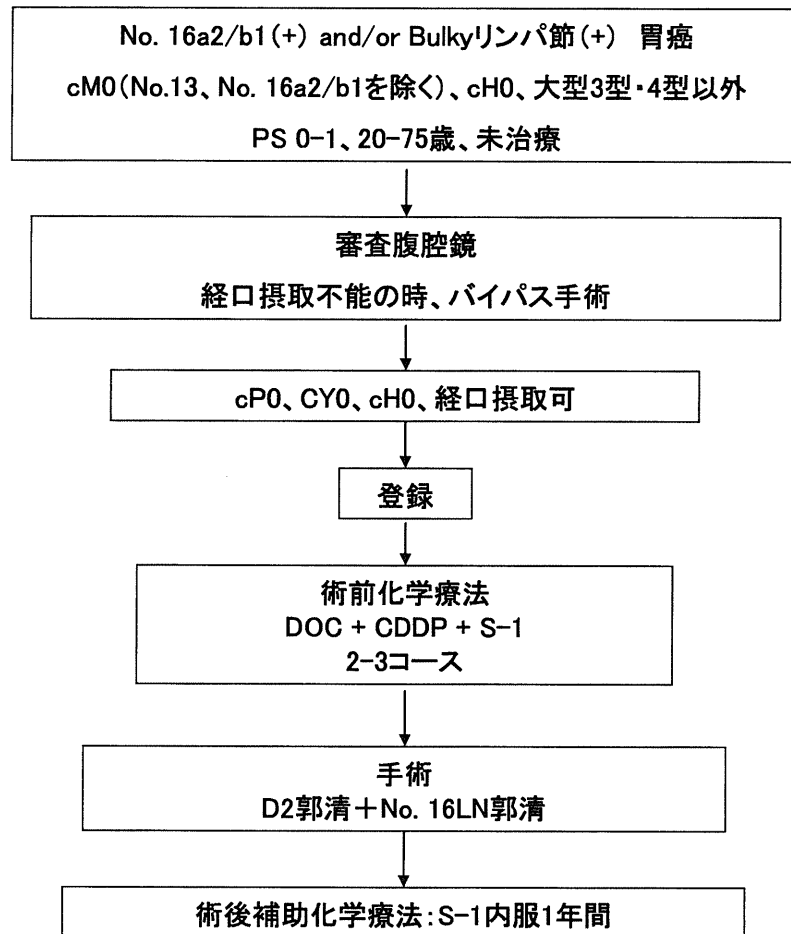
研究事務局 : 伊藤 誠二  
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-764-2963  
E-mail: seito@aichi-cc.jp

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  
〒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

2010年 3月 6日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1002)  
2011年 6月 14日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認  
2012年 7月 3日 v1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月 4日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

術前治療なしでは根治切除(癌の遺残のない切除:胃癌取扱い規約でのR0切除)が困難か、根治切除が行っても予後がきわめて不良な高度リンパ節転移を有する胃癌に対する、術前化学療法としての Docetaxel (DOC) + Cisplatin (CDDP) + S-1 併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。

Primary endpoint: 術前化学療法の奏効割合 (RECIST)

Secondary endpoints: 3年生存割合、5年生存割合、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合

### 0.3. 対象

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌(組織型分類の一般型のいずれか)であることが確認されている。
- 2) 上腹部造影 CT にて以下のいずれかを満たす病変を認める。
  - ①大動脈周囲の No.16a2/16b1\*
  - ②Bulky リンパ節(3.7.参照)\*\*
  - ③No.16a2/16b1 と Bulky リンパ節の両方

\*大動脈周囲の No.16a2/16b1: 最大径(長径)10 mm 以上のリンパ節が存在するもの  
 \*\*Bulky リンパ節: 腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈周囲もしくは上腸間膜静脈前面に、長径 1.5 cm 以上のリンパ節が 2 個以上互いに接して存在しているか、単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し全体の長径が 3.0 cm 以上のリンパ節が存在するもの



- 3) 胸部造影 CT、上腹部造影 CT、骨盤造影 CT にて以下のいずれも認めない。
  - i) 縦隔リンパ節転移
  - ii) 肺転移
  - iii) 腹膜転移
  - iv) 肝転移
  - v) 胸水、腹水(生理的な腹水貯留と判断される場合は適格とする)
  - vi) 大動脈周囲の No.16a1 と No.16b2 のいずれかまたはその両方に長径 1 cm 以上のリンパ節
  - vii) その他の遠隔転移 (No.13 と No.16a2 と No.16b1 のリンパ節転移は除く)
- 4) 肉眼型が 4 型あるいは大型(上部消化管内視鏡による肉眼診断で腫瘍径が 8 cm 以上)の 3 型ではない。
- 5) 食道浸潤がない、もしくは食道浸潤が 3 cm 以内と診断される。
- 6) 残胃癌でない。
- 7) 臨床的に頸部リンパ節転移・遠隔転移がないと判断される。
- 8) 登録前 28 日以内に行った腹腔鏡検査あるいはバイパス手術時の開腹所見にて、肝転移、腹膜転移がなく、かつ腹腔洗浄細胞診にて癌細胞を認めない。
- 9) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 10) Performance Status (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)。
- 11) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法・内分泌療法の既往がない。
- 12) 胃癌に対して一切の手術療法の既往がない。ただし、胃のバイパス手術および内視鏡的粘膜切除を除く。
- 13) 十分な経口摂取が可能である。バイパス手術により経口摂取可能となった状態も含める。
- 14) 下記の全ての条件を満たす(総ての検査項目は登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容する)。
  - i) 白血球数  $\geq 4,000/\text{mm}^3$  かつ  $\leq 12,000/\text{mm}^3$
  - ii) 好中球数  $\geq 2,000/\text{mm}^3$
  - iii) ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dl}$  (登録前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
  - iv) 血小板数  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - v) AST  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - vi) ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - vii) 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - viii) 血清クレアチニン  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
  - ix)  $\text{Ccr}^* \geq 60 \text{ mL/min/body}$

※Ccr は Cockcroft-Gault 式による推定値で 60 mL/min 以上であること。推定値で 60 mL/min 未満の場合、実測値で 60 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。

男性:  $\text{Ccr} = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL}) \}$

女性:  $\text{Ccr} = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL}) \}$
- 15) 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

術前化学療法として、Docetaxel + CDDP + S-1 併用療法 (Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> div day 1, CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> div day 1, S-1 80~120 mg/body p.o. day 1-14) を 4 週 1 コースとして合計 2 コースもしくは 3 コース行う。それに引き続いて手術を施行する。手術により組織学的な腫瘍遺残度が R0 であった場合、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法を行う。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 50 名。  
 登録期間: 2.5 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。総研究期間: 7.5 年  
 ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

#### 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.、16.7)  
 登録手順、記録用紙 (CRF) 記入など: JCOG データセンター (16.12.)  
 有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 (16.10.)

## 目次

0. 概要.....	2
0.1. シューマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	3
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的.....	7
2. 背景と試験計画の根拠.....	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	12
2.3. 治療計画設定の根拠.....	13
2.4. 試験デザイン.....	17
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	19
2.6. 本試験の意義.....	19
2.7. 附随研究.....	19
3. 本試験で用いる規準・定義.....	20
3.1. 解剖学的事項(胃癌取扱い規約第14版).....	21
3.2. 肉眼型分類(胃癌取扱い規約第14版).....	21
3.3. 組織型分類(胃癌取扱い規約第14版).....	21
3.4. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第14版).....	22
3.5. 治療結果の評価(胃癌取扱い規約第14版).....	24
3.6. リンパ節郭清程度の分類(胃癌治療ガイドライン第3版).....	24
3.7. BULKY リンパ節.....	25
3.8. 大動脈周囲リンパ節.....	25
4. 患者選択規準.....	26
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	26
4.2. 除外規準.....	27
5. 登録・割付.....	28
5.1. 登録の手順.....	28
6. 治療計画と治療変更規準.....	29
6.1. プロトコール治療.....	29
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	34
6.3. 治療変更規準.....	36
6.4. 併用療法・支持療法.....	40
6.5. 後治療.....	44
7. 予期される有害反応.....	45
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応.....	45
7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応.....	45
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	47
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	49

8.1.	登録前評価項目 .....	49
8.2.	治療期間中の検査と評価 .....	49
8.3.	治療終了後の検査と評価項目 .....	52
8.4.	スタディカレンダー .....	53
<b>9.</b>	<b>データ収集 .....</b>	<b>54</b>
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM : CRF) .....	54
<b>10.</b>	<b>有害事象の報告 .....</b>	<b>55</b>
10.1.	報告義務のある有害事象 .....	55
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順 .....	55
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務 .....	56
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応 .....	57
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討 .....	57
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義 (RECISTV1.0 対応) .....</b>	<b>58</b>
11.1.	効果判定 .....	58
11.2.	解析対象集団の定義 .....	60
11.3.	エンドポイントの定義 .....	61
<b>12.</b>	<b>統計的事項 .....</b>	<b>64</b>
12.1.	主たる解析と判断規準 .....	64
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間 .....	64
12.3.	中間解析と試験の早期中止 .....	64
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析 .....	64
12.5.	最終解析 .....	65
<b>13.</b>	<b>倫理的事項 .....</b>	<b>66</b>
13.1.	患者の保護 .....	66
13.2.	インフォームドコンセント .....	66
13.3.	個人情報の保護と患者識別 .....	67
13.4.	プロトコルの遵守 .....	68
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認 .....	68
13.6.	プロトコルの内容変更について .....	68
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について .....	69
13.8.	補償について .....	69
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査 .....</b>	<b>70</b>
14.1.	定期モニタリング .....	70
14.2.	施設訪問監査 .....	71
<b>15.</b>	<b>特記事項 .....</b>	<b>72</b>
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定 .....	72
15.2.	附随研究 .....	72
<b>16.</b>	<b>研究組織 .....</b>	<b>73</b>
16.1.	本試験の主たる研究班 .....	73
16.2.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ) .....	73
16.3.	JCOG 代表者 .....	74
16.4.	研究グループとグループ代表者 .....	74
16.5.	研究代表者 .....	74

---

16.6.	研究事務局	74
16.7.	薬物療法研究事務局	74
16.8.	参加施設	75
16.9.	JCOG プロトコール審査委員会	77
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会	77
16.11.	JCOG 監査委員会	78
16.12.	データセンター/運営事務局	78
16.13.	プロトコール作成	78
17.	研究結果の発表	79
18.	付表 APPENDIX	80
19.	参考文献	81