

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること

### 13) データの二次利用

JCOG の委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること

### 14) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

## 13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

## 13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ(<http://www.JCOG.jp/>)参照。

### 13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり原則として、「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)

### 13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

#### 1) 利用目的

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

#### 2) 利用する項目

JCOG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

#### 3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話あるいは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

### 13.3.3. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、JCOG の該当する委員会(プロトコル審査委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

**13.3.4. 安全管理責任体制**

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

**13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応**

患者本人よりJCOGが保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)とする。

**13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付**

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAXのいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： JCOG データセンター プライバシー保護担当  
 郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がん研究センター  
 E-mail : JCOG\_privacy@ml.JCOG.jp  
 FAX : 03-3542-3374

**13.4. プロトコールの遵守**

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

**13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認****13.5.1. 試験参加開始時の承認**

本試験への参加に際しては、本プロトコールおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することが、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコールについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行うため、医療機関からプロトコール本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書を研究事務局に送付する。研究代表者/研究事務局は、施設での改変(削除や内容変更)が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

**13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新**

各医療機関における、本プロトコールおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、JCOGとしては各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

**13.6. プロトコールの内容変更について****13.6.1. プロトコールの内容変更の区分**

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

JCOGでは、プロトコール審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

**1)改正(Amendment)**

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。承認が得られた場合、各医療機関の施

設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

## 2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認を必須とする。プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

## 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

### 13.6.2. プロトコル改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時中止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書の原本は施設コーディネーターが保管する。

### 13.6.3. CRF の修正 (9.1.3.を再掲)

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

### 13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JCOG 研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、JCOG COI 委員会が管理する。この他、JCOG の効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の JCOG 研究に関わる JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

### 13.8. 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

## 14. モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出され、JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点の改善に努める。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数-累積/期間別、施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- ③ 治療前背景因子
- ④ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設
- ⑤ プロトコール逸脱:施設
- ⑥ 重篤な有害事象:施設
- ⑦ 有害反応/有害事象
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間:全登録例
- ⑨ R0 切除割合
- ⑩ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. R0 切除割合

DCS 療法は毒性も強く、術前化学療法と手術を含めた集学的治療全体のコンプライアンスが低くなる懸念があり、そのために DCS 療法を受けた被験者に不利益が生じることを回避する手立てを講じておく必要がある。短期的にプロトコール治療に問題があることを把握する指標として、R0 切除割合を定期モニタリングの項目に加える。JCOG0405 の R0 切除割合は 82.4%(42/51)であったが、本試験では R0 切除割合が 75%以上であれば、仮に JCOG0405 よりも R0 切除割合が劣っていたとしても、S-1+CDDP 療法とのランダム化比較において、試験治療の生存への寄与が証明できる可能性があると考えられる。従って、13 例以上の R0 切除不能が確認された時点で無効中止を検討する。

#### 14.1.3. 有害事象の許容範囲

本試験においては、治療関連死割合に関しては点推定値が 5%を超えてはならないと考える。治療関連死が 3 例となった時点で、最終的な点推定値が 5%を超えることが明らかなため、即刻登録中止とする。この時点で治療中の患者のその後の治療に関しては、その時点で検討する。治療関連死 2 例以下の時点では、各症例毎に効果安全評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、結果が得られるまでは原則的に登録を継続する。

治療関連死亡の定義を以下に示す。

治療関連死亡:すべての死亡のうち、効果・安全性評価委員会がプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断された死亡。

#### 14.1.4. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

##### 1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす

- 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ール改正 (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@jfcr.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@jfcr.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(GRF 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(I C 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

- <sup>1</sup> 厚生労働省 人口動態調査: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>
- <sup>2</sup> 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/>
- <sup>3</sup> GLOBOCAN <http://globocan.iarc.fr/>
- <sup>4</sup> 日本胃癌学会. 胃癌取り扱い規約 第14版: 金原出版; 2010.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> 日本胃癌学会. 胃癌取り扱い規約 第13版: 金原出版; 1999.
- <sup>7</sup> 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第2版: 金原出版; 2004
- <sup>8</sup> 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第3版: 金原出版; 2010
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> 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
- <sup>12</sup> Maehra Y, Moriguchi 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
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> 中島聰總、太田恵一郎、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
- <sup>16</sup> 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
- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> 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.
- <sup>24</sup> 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, Orlando, FL, January 25-27. Abstract 2008.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> 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.
- <sup>29</sup> 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
- <sup>30</sup> 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.
- <sup>31</sup> 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.
- <sup>32</sup> 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.
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, et al: Neoadjuvant chemotherapy for high grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 1993; 17: 256-262
- <sup>38</sup> 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
- <sup>39</sup> 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.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> 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.
- <sup>42</sup> 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.
- <sup>43</sup> 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
- <sup>44</sup> Sasako M, Mcculloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node

dissection for gastric cancer.

<sup>45</sup> Kurokawa Y, Sasako M, Ando N, Sano T, Igaki H, Iwasaki Y, Tsururaya 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, Orland, FL, January 15–17, 2009. Abstract 2009.

<sup>46</sup> 制吐剤適正使用ガイドライン第1版 金原出版、東京、2010.

<sup>47</sup> 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, Michaele C. Christian, Steve G. Gwyther

## 研究成果の刊行物・別刷

## Significance of Lavage Cytology in Advanced Gastric Cancer Patients

Takeo Fukagawa · Hitoshi Katai · Makoto Saka ·  
Shinji Morita · Yuko Sasajima · Hirokazu Taniguchi ·  
Takeshi Sano · Mitsuru Sasako

© Société Internationale de Chirurgie 2010

### Abstract

**Background** Lavage cytology positive (Cy1) is well known as a poor prognostic factor in advanced gastric cancer patients. However, the optimal therapeutic strategy for patients with Cy1 has not yet been established. The aim of this study was to evaluate the clinical significance of Cy1 for the purpose of establishing a suitable therapeutic strategy.

**Methods** The data of 996 consecutive advanced gastric cancer patients who underwent gastrectomy between 1992 and 1998 at the National Cancer Center Hospital were retrospectively studied.

**Results** The 2- and 5-year survival rates of the patients who underwent gastrectomy without any other noncurative factors besides Cy1 were 25.3 and 7.8%, respectively. When the analysis was limited to type 4 advanced gastric cancer patients, none of the patients with Cy1 survived for more than 40 months.

**Conclusions** The prognosis of gastric cancer patients with Cy1 is very poor. Some patients show long survival after standard gastrectomy with D2 lymph node dissection;

however, the prognosis of type 4 gastric cancer patients with Cy1 is so poor that multimodality therapy, including perioperative chemotherapy, is essential.

### Introduction

Recently, standard therapeutic strategies have been established for gastric cancer patients based on the results of some clinical trials [1–3]. The treatment outcomes of early gastric cancer patients are now favorable [4] due to the remarkable progress in endoscopic treatments [5, 6] and minimally invasive surgery, including function-preserving gastrectomy [7] and laparoscopic gastrectomy [8]. However, many surgeons believe that the treatment outcomes of advanced gastric cancer patients remain poor.

Peritoneal dissemination is one of the most frequent modes of metastasis in advanced gastric cancer. The possibility of cure in patients with this metastasis is considered to be low because no effective curative therapy has been established so far. Even after curative surgery in patients without evidence of peritoneal dissemination at the time of the operation, many patients develop peritoneal recurrence, which is extremely difficult to overcome [9].

The majority of patients showing lavage cytology-positive (Cy1) intraoperatively develop peritoneal recurrence [9]. Cy1 can be interpreted as a state in which free cancer cells are floating in the abdominal cavity, with small peritoneal foci already established in the peritoneum [10]. However, despite Cy1 being recognized as a definite predictive factor for peritoneal recurrence of gastric cancer [11–13], no effective treatment strategies have been established for Cy1 gastric cancer patients. In some cases prolonged survival has been achieved, even in Cy1 patients. When the analysis is limited to patients with type

---

T. Fukagawa (✉) · H. Katai · M. Saka · S. Morita  
Gastric Surgery Division, National Cancer Center Hospital,  
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan  
e-mail: tfukagaw@ncc.go.jp

Y. Sasajima · H. Taniguchi  
Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital,  
Tokyo, Japan

T. Sano  
Digestive Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

M. Sasako  
Digestive Surgery, Hyogo Medical College, Nishinomiya,  
Hyogo, Japan

4 advanced gastric cancer, however, the prognosis of Cy1 seems to be particularly severe [14].

In this study, the exact relevance of Cy1 and the clinical outcomes of these patients were evaluated based on data from a large-volume center of gastric cancer patients. This is expected to be helpful for developing a suitable new therapeutic strategy for this condition.

## Patients and methods

The data of 996 consecutive patients who underwent gastrectomy between 1992 and 1998 for advanced gastric cancer that invaded the gastric wall deeper than the muscularis propria, as assessed by histopathological examination performed after the surgery at the National Cancer Center Hospital, were studied retrospectively. All patients underwent partial or total gastrectomy with lymph node dissection. Basically, patients with peritoneal dissemination underwent simple gastrectomy with minimum dissection; other patients underwent standard dissection. Patients with preoperative, clinically definitive peritoneal dissemination, i.e., ascites, hydronephrosis, and colonic stenosis by barium enema study, were not included in this study. Both the patients with diffuse peritoneal dissemination detected at surgery and those with locally resectable peritoneal dissemination were included in this study.

The former Japanese Classification of Gastric Carcinoma defined peritoneal dissemination as P0, P1, P2, and P3 according to its extent, while the current classification (13th) is P0 and P1: with or without. All patients were classified according to the Japanese Classification of Gastric Carcinoma. Macroscopic features of advanced gastric cancer are classified as type 0: superficial, flat tumors; type 1: polypoid tumors; type 2: ulcerated tumors; type 3: ulcerated tumors without definite limits; type 4: diffusely infiltrating carcinomas; and type 5: nonclassifiable carcinomas. For the purpose of the present analysis, the patients were divided into two groups based on the macroscopic features of type 4 gastric cancer and others.

## Cytopathology

Cytological samples were obtained just after laparotomy. Approximately 100 ml of sterile saline was instilled into the pouch of Douglas and then aspirated. The samples were subjected to cytocentrifugation onto slide glasses at 1700 rpm for 60 s at room temperature. The slides were then fixed in 95% ethanol, followed by Papanicolaou and alcian blue stains. Additional slides were stained immunocytochemically for CEA (Mochida, CEA010, Tokyo, Japan), and also for epithelial antigen using the BerEP4 antibody (DAKOPATTS, Glostrup, Denmark). Two to

three cytotechnologists and cytopathologists independently examined all the slides to arrive at a diagnosis by consensus. A patient was considered to have positive peritoneal cytology (Cy1) if adenocarcinoma cells were detected, regardless of the number of cells. In cases where atypical cells were present but could not be definitely identified as cancer cells, the peritoneal cytology was estimated as class 3, or indeterminate. Basically, lavage cytology was carried out intraoperatively for advanced gastric cancer cases. The data of cytology in this article, recorded in our database, is the final result confirmed by immunohistochemistry several days after surgery.

## Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS software version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL). The Kaplan–Meier method was used for constructing the survival curves, and the log-rank test was used for evaluating the statistical significance of differences between the survival curves.

## Results

Among the 996 cases included in our study, cytological examination was performed in 779 (Table 1). Cytological examination was positive for cancer cells mainly in advanced gastric cancer patients in whom the tumor had invaded outside the serosal surface (T3) or directly invaded adjacent organs (T4) (Table 1).

As expected, many of the patients with peritoneal dissemination (P1) were cytology-positive (Cy1) but 27 patients with peritoneal dissemination (P1) were cytology-negative (Cy0) (Table 2).

Among the 996 consecutive patients, 217 patients who did not undergo cytological examination and 13 whose cytological examination revealed an indeterminate result were excluded from the analysis; in addition, 65 patients who had distant metastasis to the liver, lung, and supraclavicular lymph nodes were also excluded. The remaining

**Table 1** Correlation between cytological examination and the depth of the tumors

	T2 (MP)	T2 (SS)	T3	T4	Total
Cy0	78	156	251	56	541
Cy1	1	5	137	82	225
Indeterminate	0	0	9	4	12
Undone	105	58	44	10	217
	184	219	441	152	996

MP muscularis propria, SS subserosa, Cy0 cytology-negative, Cy1 cytology-positive