

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）研究事業

**腹膜播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用
療法の有用性を評価する第 Ⅱ 相臨床試験に関する研究**

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 北山 丈二

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告

腹膜播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法の有用性を
評価する第 Ⅲ 相臨床試験に関する研究に関する研究

北山 丈二 2

II . 研究成果の刊行に関する一覧表 9

III . 研究成果の刊行物・別刷 11

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業））
総括研究報告書

腹膜播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法の有用性を評価する第Ⅲ相臨床試験

研究代表者：北山 丈二（東京大学医学部附属病院・准教授）

【研究要旨】

胃癌患者腹膜播種は予後の極めて悪い難治性疾患であり、有効な治療法の確立が急務である。我々は、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開発し、第2相試験では1年全生存率78%、奏効率56%という良好な成績を得た。今回、先進医療制度下にて、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第2相試験を実施、同等の成績を得た。肉眼的腹膜播種を伴い、腹膜播種以外の遠隔転移がない、年齢20歳以上75歳未満、全身状態および主要臓器機能が保たれている初発胃癌症例を対象として、S-1+シスプラチン併用療法を対照とし、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証し、胃癌治療ガイドラインへ掲載される事を目的として、多施設共同の無作為化第3相の本試験を施行した。2011年10月から、症例登録を開始、当初の計画より一ヶ月遅れたが、登録開始から2年1か月経過した2013年11月で予定の180例の登録が終了した。割り付け結果は、腹水貯留例が試験群(A群)で多い傾向を求めた以外は、ほぼ均等に行われていた。脱落症例は各5例であり、全体で173例が解析対象となった。効果安全性評価委員会による2回の間中解析が実施され、当初の計画通りでの症例登録、試験継続が決定した。重篤有害事象は試験群にて37例あったが、治療関連死はみられていない。引き続き、全登録症例の治療継続、経過追跡を行う予定である。

研究分担者

- 梨本 篤（新潟県立がんセンター新潟病院・副院長）
天貝 賢二（茨城県立中央病院茨城県地域がんセンター消化器内科・部長）
栗田 信浩（徳島大学病院，消化器・移植外科・特任教授）
廣野 靖夫（福井大学医学部第一外科・助教授）
伏田 幸夫（金沢大学附属病院胃腸外科・講師）
福島 亮治（帝京大学附属病院上部消化管外科・教授）
小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科・教授）
夏越 祥次（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座消化器・乳腺甲状腺外科学・教授）
今本 治彦（近畿大学医学部外科学・教授）
今村 和広（東京都立多摩総合医療センター外科・外科医長）
高張 大亮（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部・医長）
藤原 義之（大阪府立成人病センター消化器外科・部長）
竹吉 泉（群馬大学大学院臓器病態外科・教授）

三輪 洋人（兵庫医科大学内科学上部消化器管科・主任教授）

石神 浩徳（東京大学医学部附属病院,外来化学療法部・特任講師）

A．研究目的

腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する重大な因子であるが、十分なエビデンスがある治療が存在しないため、進行再発胃癌に対する標準治療である S-1+シスプラチン併用療法が行われている。しかし、S-1+シスプラチン治療の腹膜播種に対する治療効果は十分ではなく、腎毒性予防のための水分負荷が QOL の悪化につながる事もしばしば経験するため、より有効な治療法の確立が急務である。パクリタキセルは脂溶性で分子量が大きいという特性を有し、腹腔内投与後には徐々に吸収されるため、経静脈投与後と比べて高い腹水中濃度が長時間にわたって維持される。また、腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため、他の全身化学療法と安全に併用可能である。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対してパクリタキセル腹腔内投与が全身化学療法と併用され、既に多くの臨床試験により安全性と有効性が確認され、推奨治療の一つとなっている。しかし、本邦では、パクリタキセルの腹腔内投与は保険収載されておらず、一般には実施できない状況である。

我々は、腹膜播種を伴う胃癌を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開発し、第 2 相試験では 1 年全生存率 78%、奏効率 56% という良好な成績を得た。本併用化学療法は 2009 年に高度医療に承認され、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第 2 相試験を実施、同等の成績を得た。本療法は、臨床試験により胃癌腹膜播種に対する有用性が示された初の腹腔内投与併用療法である。そこで、高度医療評価制度の承認の下、S-1+シスプラチン併用療法を対照とし、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証し、胃癌治療ガイドラインへ掲載される事を目的として、多施設共同の無作為化第 3 相の本試験を考案した。

現行の制度下では、保険収載された抗癌剤において、新規投与経路の有効性が臨床経験により確認された場合でも、投与経路が保険適応外であるため、その実施は困難である。保険収載のためには第 相試験が必要とされるが、特許期間が過ぎた薬剤では企業による治験の実施は困難である。このような状況下では医師主導の臨床試験が保険収載に繋がる唯一の方法であり、これを実施可能にするべく先進医療制度下で施行する臨床研究である。

B．研究方法

多施設共同のランダム化比較第 相試験

画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度（胃癌取扱い規約第12版P1/P2-3）を調整因子として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法（A群）とS-1+シスプラチン併用療法（B群）にランダム割り付けを行う。A群では腹腔ポートを留置する。A群では、21日を1コースとし、S-1は基準量(80mg/m²)を14日間内服し、7日間休薬とする。パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。B群では、35日を1コースとし、S-1は基準量(80mg/m²)を21日間内服し、14日間休薬する。シスプラチンは第8日目に60mg/m²を経静脈投与する。試験薬の投与は、腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、治療が奏効して腹膜播種が消失または著明に縮小するまで反復する。腹膜播種が消失または著明に縮小した場合には手術を考慮する。主要評価項目は生存期間(Overall Survival)とし、全生存期間が両群で等しいという帰無仮説の検定を、全適格例を対象に、ログランク検定を用いて有意水準両側5%で行う。副次的評価項目は治療成功期間、抗腫瘍効果および安全性とする。

抗腫瘍効果は、CT、内視鏡などの所見により、RECISTガイドラインver.1.1および胃癌取扱い規約（14版）に従って評価する。安全性は定期的な臨床検査、および診察時の問診、身体所見等により評価し、CTCAE v4.0に準じて判定する。中間解析は、主要評価項目に関してのみ、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で予定登録患者数の半分が登録される1年後に1回目、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で登録期間終了の2年後に2回目を行う。登録症例数はA群120例、B群60例、計180例、試験期間は登録期間2年、追跡期間2年を予定する。必要症例数は、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法とS-1+シスプラチン併用療法の生存期間中央値(MST)をそれぞれ22ヶ月、11ヶ月と仮定し、有意水準を両側5%、検出力を90%、患者の割り付け比を2:1として、Lakatosの方法を用いて算出した。また、付随

研究として、対象患者における腹水および腹腔内洗浄液中の遊離癌細胞をFACSにて定量し、効果判定のマーカーとなりうるかどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告様式等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。ICについては、臨床試験審査委員会で承認の得られた説明文書を患者に渡し、本章に述べる項目を文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る有害事象発生時には速やかに適切な診察と処置を行う。休薬期に腫瘍の著しい増大や症状の増悪が出現した場合は、試験の中止を考慮する。臨床研究を安全に実施するうえで必要な情報を収集し、検討する。また、必要に応じて研究計画を変更する。研究代表者は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、研究の実施に影響を与え、または研究継続に関する臨床試験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を入手した場合、研究に関与する全ての試験責任医師に速やかに通知する事とした。

C. 研究結果

2011年10月から2013年11月までに、参加医療機関合計17施設より183例が第 相試験に登録され、うち122例がS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群(A群)、61例がS-1+シスプラチン群(B群)に割り付けられた。うち両群ともに5例が投与前中止になり、A群117例、B群56例が解析対象となった。A群の患者背景は、年齢23~74歳(中央値 60歳)、男性66例、女性51例、ECOG Performance status (PS) 0

81例、PS1 31例であった。26例(23%)は前化学療法歴を有する症例であった。胃癌取扱い規約第12版分類による腹膜播種の程度はP1 6例、P2-3 111例であり、腹腔内全体に腹膜播種がある症例が圧倒的多数を占めていた。72例(61%)では腹水貯留を伴っていた。主な組織型は分化型20例、未分化型97例と未分化型が多く、肉眼型は4型 65例、3型 44例、その他 8例であった。一方、B群は、年齢37~74歳(中央値 64歳)、男性27例、女性29例、ECOG Performance status (PS) 0 42例、PS1 14例、13例(23%)は前化学療法歴を有していた。腹膜播種の程度はP1 3例、P2-3 53例であったが、腹水貯留を伴うものは20例(36%)とA群と比べて少ない傾向にあった。組織型は分化型16例、未分化型40例、肉眼型は4型29例、3型23例、その他 4例であった。

登録症例数が予定の半数(90例)に達した2013年1月時点でのデータを基に、第1回中間解析が実施され、効果安全性評価委員会における審議の結果、試験の継続が決定した。安全性には問題はなく、有効性についても試験継続に値するとの判断であった。また、同8月、効果安全性評価委員会の提案にて、第2回中間解析があかれ開催され、予定通り180例での試験登録終了が確認された。2014年以降、引き続き、全登録症例の治療継続、経過追跡を行う予定である。

D. 考察

2011年10月から、症例登録を開始、膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度を調整因子として、2群にランダム割り付けを行った。当初の計画より一ヶ月遅れたが、登録開始から2年1か月経過した2013年11月で予定の180例の登録が終了した。割り付け結果は、腹水貯留例が試験群(A群)で多い傾向を求めた以外は、ほぼ均等に行われていた。脱落症例は各5例であり、全体で173例が解析対象となった。効果安全性評価委員会による2回の中間解析が実施され、当初の計画通りでの症例登録、試験継続が決定した。

重篤有害事象は試験群にて37例あったが、治療関連死はみられていない。薬剤の添付文書に記載されていない2例の有害事象については、

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出の取扱いについて」に従い、厚生労働省と地方厚生局に報告した。現時点での結果から、本治療法の安全性に関しては一定の評価が出来たと考えられる。主要評価項目である生存に関しては、2014年3月現在、追跡期間に入っており、登録完了の2年後の2015年11月には最終結果が得られる予定であるが、モニタリングの結果から得られたイベント数に応じて第3回の効果安全性評価委員会が開催され、その結果によって試験の継続等に関する決定がなされる予定である。

E . 結論

未定

F . 健康危険情報

「入院または入院の延長」のため重篤と判断された重篤有害事象は42例(A群37例、B群5例)に認められた。脳梗塞の1例で後遺症(片麻痺)を認めたが、プロトコル治療との因果関係は否定的と判断された。他の42例は、回復または軽快し、治療関連死はみられなかった。A群における「関節炎」および「ニューモシスチス肺炎」は、薬剤の添付文書に記載されていない有害事象であるため、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出の取扱いについて」に従い、厚生労働省と地方厚生局に報告した。

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Kamei T, Yamashita H, Seto Y, Matsuzaki K, Watanabe T. Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumor cells in patients with peritoneal metastasis. *Cytometry B Clin Cytom.* 2014 Jan;86(1):56-62.

2) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer* 2013 119(18) 354-8

3) 石神 浩徳,北山 丈二,山口 博紀,江本 成伸,渡邊 聡明 胃癌腹膜播種の克服をめざした集学的治療戦略 癌と化学療法 40巻10号 1269-1273 2013年

4) 佐々木 一樹,藤原 義之,岸 健太郎,本告 正明,杉村 啓二郎,三吉 範克,秋田 裕史,後藤 邦仁,高橋 秀典,丸橋 繁,能浦 真吾,大植 雅之,矢野 雅彦,左近 賢人,石神 浩徳,北山 丈二 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法用腹腔ポートが閉塞した1例癌と化学療法 40巻12号 2319-2321 2013年

5) 石神 浩徳,北山 丈二,渡邊 聡明 胃癌の治療効果と治療費 外科 75巻1号 27-30 2013年

6) 石神 浩徳,北山 丈二,山口 博紀,江本 成伸,渡邊聡明 腹膜播種陽性胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与併用化学療法 胃がんperspective 6巻1号 22-29 2013年

7) 石神 浩徳,北山 丈二,山口 博紀,江本 成伸,渡邊 聡明 胃癌腹膜転移に対する腹腔内化学療法奏効後の手術 臨床外科 68巻6号 675-679

2013年

2. 学会発表

1) 大橋 紀文, 石神 浩徳, 小寺 泰弘, 福島 亮治, 梨本 篤, 藪崎 裕, 今本 治彦, 今野 元博, 藤原 義之, 上之園 芳一, 山口 拓洋, 山口 博紀, 北山 丈二, 胃癌腹膜播種に関する新たな知見と治療への応用 腹膜播種陽性胃癌に対する腹腔内投与併用化学療法の有用性を検証する第III相試験, 第113回日本外科学会定期学術集会(福岡)2013年4月12日

2) 北山 丈二, 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 腹膜播種を標的とした胃癌術前化学療法の展望, 第113回日本外科学会定期学術集会(福岡)2013年4月13日

3) 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種に関する新たな知見と治療への応用 胃癌腹膜播種に対する腹腔内投与併用療法 集学的治療の確立を目指して, 第113回日本外科学会定期学術集会(福岡)2013年4月12日

4) 山口 博紀, 江本 成伸, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌腹膜播種に関する新たな知見と治療への応用 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法の効果予測と手術適応判定における腹腔洗浄液中CEA mRNA定量の有用性, 第113回日本外科学会定期学術集会(福岡)2013年4月12日

5) 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 北山 丈二, 切除不能症例に対するConversion Therapy 化学療法後外科治療の適応と治療成績 腹膜転移を伴う胃癌に対するConversion surgery, 第85回日本胃癌学会総会(大阪)2013年2月28日

6) 北山 丈二, 石神 浩徳, 山口 博紀, 江本 成伸, 花房 規男, 「胃癌腹膜播種症例に対する治療戦略(CART治療の現状と問題点も含めて)」癌性腹水を伴う胃癌腹膜播種症例に対するS-1 + Paclitaxel静脈内・腹腔内併用療法の臨床成績, 第

85回日本胃癌学会総会(大阪)2013年3月1日

7) 山口 博紀, 江本 成伸, 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 胃癌診療における新規バイオマーカー 腹腔内化学療法における腹腔洗浄液中CEA mRNA定量の意義, 第85回日本胃癌学会総会(大阪)2013年2月28日

8) 北山 丈二, 江本 成伸, 山口 博紀, 石神 浩徳, 亀井 隆雄, 胃癌腹膜播種患者におけるFlowcytometryを用いた腹腔内遊離癌細胞定量の試み, 第85回日本胃癌学会総会(大阪)2013年2月28日

9) 高張 大亮, 石神 浩徳, 福島 亮治, 梨本 篤, 藪崎 裕, 小寺 泰弘, 伊藤 誠二, 今本 治彦, 今野 元博, 藤原 義之, 田中 淳二, 上之園 芳一, 山口 拓洋, 山口 博紀, 北山 丈二, 腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内投与併用化学療法の有用性を検証する第III相試験(PHOENIX-GC試験), 第99回日本消化器病学会総会(鹿児島市)2013年3月23日

10) 北山 丈二, 石神 浩徳, 渡邊 聡明, 進行胃癌に対する集学的治療の標準化に向けて 腹膜播種を標的とした進行胃癌治療の展望 腹腔内反復化学療法の臨床的意義, 第21回日本消化器関連学会集会第11回消化器外科学会大会・消化器病学会合同学会(品川区)2013年10月11日

11) 山口 博紀, 北山 丈二, 石神 浩徳, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 肉眼的腹膜播種陽性胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与 第II相臨床試験, 第51回日本癌治療学会学術集会(京都市)2013年10月26日

12) 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明, 胃がん治療の最前線 胃がんの集学的治療 腹膜播種陽性胃がんに対する集学的治療, 第51回日本癌治療学会学術集会(京都市)2013年10月24日

13) 北山 丈二, 江本 成伸, 山口 博紀, 石神 浩

徳,亀井 隆雄, 松崎 圭祐, 山下 祐玄, 瀬戸 泰之, 渡邊 聡明, 腹膜播種患者における腹腔内遊離癌細胞定量の確立とバイオマーカーとしての意義, 第51回日本癌治療学会学術集会 (京都市) 2013年10月24日

14) 石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本成伸, 渡邊 聡明, 再発癌の治療戦略(乳腺、食道、胃) 胃癌腹膜再発に対する腹腔内投与併用化学療法, 第75回日本臨床外科学会総会 (名古屋市) 2013年11月23日

15) 石神 浩徳, 北山 丈二, 渡邊 聡明, 消化器癌腹膜播種の病態解明と新治療戦略 胃癌腹膜播種に対する新規集学的治療戦略, 第21回日本消化器関連学会集会第11回消化器外科学会大会・消化器病学会合同 (品川区) 2013年10月12日

16) Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. Gastric cancer after intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with oral S-1 for gastric cancer with peritoneal metastasis. 2013 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium (San Francisco) 2013年1月24日

17) Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. Salvage Gastric Cancer after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) combined with oral tegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1) for gastric cancer with peritoneal metastasis. 66th Annual Cancer Symposium (Society of Surgical Oncology) (National Harbor) 2013年3月7日

18) Ishigami H, Kitayama J, Yamaguchi H, Emoto S, Watanabe T, Multidisciplinary treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月20日

19) Yamaguchi H, Emoto S, Ishigami H,

Kitayama J, Watanabe T, Carcinoembryonic antigen mRNA level in peritoneal washing fluid as an indicator for gastrectomy in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月20日

20) Kishi K, Ishigami H, Fujiwara Y, Nashimoto A, Yabusaki H, Fukushima R, Kodera Y, Imamoto H, Imano M, Uenosono Y, Takahashi D, Amagai K, Tanaka J, Yamaguchi H, Kitayama J, Phase study to evaluate intraperitoneal paclitaxel in gastric cancer patients with peritoneal metastasis (PHOENIX-GCTRIAL) 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月20日

21) Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Kamei T, Quantitative detection of intraabdominal floating tumor cells and clusters (FTCC) using flow cytometry in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月21日

21) Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Kitayama J, Watanabe T, Clinical significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer with peritoneal dissemination, 10th International gastric cancer congress (Verona) 2013年6月21日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

今年度はなし。

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
石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明	胃癌腹膜播種の克服を めざした集学的治療戦 略	癌と化学療法	40巻10号	1269-1273	2013年
佐々木 一樹 藤原 義之, 岸 健太郎, 本告 正明, 杉村 啓二郎, 三吉 範克, 秋田 裕史, 後藤 邦仁, 高橋 秀典, 丸橋 繁, 能浦 真吾, 大植 雅之, 矢野 雅彦, 左近 賢人, 石神 浩徳, 北山 丈二	胃癌腹膜播種に対する 腹腔内化学療法用腹腔 ポートが閉塞した1例	癌と化学療法	40巻12号	2319-2321	2013年
石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明	腹膜播種陽性胃癌に対 するパクリタキセル腹 腔内投与併用化学療法	胃がんperspective	6巻1号	22-29	2013年
石神 浩徳, 北山 丈二, 山口 博紀, 江本 成伸, 渡邊 聡明	胃癌腹膜転移に対する 腹腔内化学療法奏効後 の手術	臨床外科	68巻6号	675-679	2013年

<p>Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H Ishigami H, Kamei T, Yamashita H Seto Y, Matsuzaki K, Watanabe T.</p>	<p>Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumor cells in patients with peritoneal metastasis.</p>	<p>Cytometry B Clin Cytom.</p>	<p>86(1)</p>	<p>56-62</p>	<p>2014</p>
<p>Yamaguchi H Kitayama J, Ishigami H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T.</p>	<p>A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis.</p>	<p>Cancer</p>	<p>119(18)</p>	<p>354-8</p>	<p>2014</p>