

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：(日本語) ステージⅢ胃癌に対する術前診断の妥当性研究
：術前補助化学療法への転換を目指して
(英語) A validity study to evaluate accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer : For the shift from adjuvant to neoadjuvant chemotherapy

研究開発担当者 (日本語) 公財) がん研究会有明病院 消化器センター 胃外科 副部長 大橋 学
所属 役職 氏名：(英語) Manabu Ohashi, Vice Director, Department of Gastric Surgery,
Cancer Institute Hospital

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ステージⅢ胃癌に対する術前診断の妥当性研究
：術前補助化学療法への転換を目指して

開発課題名：(英語) A validity study to evaluate accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer : For the shift from adjuvant to neoadjuvant chemotherapy

研究開発分担者 (日本語) 徳島赤十字病院 消化器外科 部長 沖津 宏
所属 役職 氏名：(英語) Hiroshi Okitsu, Director, Department of Gastrointestinal Surgery, Tokushima Red
Cross Hospital

研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター
院長補佐、医療管理部長、消化器外科部長 吉川 貴己
所属 役職 氏名：(英語) Takaki Yoshikawa, Asistant Hospital Director/Medical Management Director/
Department Director, Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

研究開発分担者 (日本語) 新潟県厚生農業組合連合会長岡中央総合病院 外科 部長 河内 保之
所属 役職 氏名：(英語) Yasuyuki Kawachi, Director, Department of Surgery, Nagaoka Chuo General Hospital

- 研究開発分担者 (日本語) 兵庫医科大学 医学部 教授 笹子 三津留
所属 役職 氏名 : (英語) Mitsuru Sasako, Professor, Faculty of medicine, Hyogo College of Medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 愛知県がんセンター中央病院 手術部長兼消化器外科医長 伊藤誠二
所属 役職 氏名 : (英語) Seiji Ito, Head, Department of Surgical Center and Chief Physician, Department of Gastroenterological Surgery, Aichi CancerCenter
- 研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院 消化器外科 副院長 田村茂行
所属 役職 氏名 : (英語) Shigeyuki Tamura, Deputy director, Department of gastrointestinal surgery, Kansai Rosai Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 岐阜市民病院 外科 部長 山田 誠
所属 役職 氏名 : (英語) Makoto Yamada, Director, Department of Surgery, Gifu Municipal Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 岐阜大学 大学院医学系研究科 腫瘍外科 教授 吉田 和弘
所属 役職 氏名 : (英語) Kazuhiro Yoshida, Professor, Dept. Surgical Oncology, Gifu University, Graduate School of Medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 胃外科 医長 深川剛生
所属 役職 氏名 : (英語) Takeo Fukagawa, Head of Gastric Surgery Division, National Cancer Center Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 市立伊丹病院 外科 病院長 平塚 正弘
所属 役職 氏名 : (英語) Masahiro Hiratsuka, Hospital Director, Department of Surgery, Itami City Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人広島市立病院機構 広島市立安佐市民病院 外科 病院長 平林 直樹
所属 役職 氏名 : (英語) Naoki Hirabayashi, Hospital Director, Department of Surgery, Hiroshima City Hospital Organization, Hiroshima City Asa Citizens Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 静岡県立静岡がんセンター 胃外科部長 寺島 雅典
所属 役職 氏名 : (英語) Masanori Terashima, Chief, Division of Gastric Surgery, Shizuoka Cancer Center

II. 成果の概要 (総括研究報告)

ステージ III 胃癌の治療成績は現在の標準治療である術後補助化学療法を行っても満足できるものではない。ステージ III 胃癌の治療成績を飛躍的に向上させるために、大規模な臨床試験を通じて強力な術前化学療法を標準治療として確立することを本研究の目的とした。

臨床試験は2段階とした。Step 1 では術前画像診断の妥当性を検討して術前化学療法対象の絞り込みを行い、Step 2 では第3相試験により現在の標準治療である術後補助化学療法に対し術前化学療法治療の生存成績が良好であることを検証することにした。平成26年度に Step 1 を開始し、平成27年には Step 1 を

完了させ、Step 2 のプロトコール作成に着手することを目標とした。

Step 1 については日本臨床腫瘍グループ (JCOG) の胃がんグループ 54 施設による第 2 相試験を行った (JCOG1302-A 試験)。この試験では胃癌の術前深達度が T2 (MP) 以深と診断された症例を登録し、術後の病理診断と比較することで、病理ステージ I 胃癌の混入を 5%以下に抑える術前診断基準を作成することを目的とした。2014 年末までに 1,236 例の登録があり、術前診断、術後病理診断のデータをクリーニング、フィックスし、これを解析した。「術前検査により深達度 T3 (SS) 以深と診断された胃癌に含まれる病理ステージ I 胃癌の割合」を算出して、この割合が 5%を下回ればこれを Step 2 の規準とし、ただちに術前化学療法のプロトコールを作成する予定とした。しかし、この基準では病理ステージ I 胃癌の混入が 5%を上回ったため、新たな選択基準設定の議論が行われた。そして、術前検査により病理ステージ I 胃癌をできるだけ排除する新たな診断基準を「術前深達度 T3 (SS) 以深、かつリンパ節転移陽性」と決定した。この基準では病理ステージ I 胃癌の混入は少なくなるが、病理ステージ III 胃癌の 1/3 が基準を満たさなくなるため、試験に適格となる症例数が当初の見込みより減ることになった。本研究の成果は平成 29 年 2 月に *Gastric Cancer* 誌に掲載された。

JCOG1302-A 試験によって、術前化学療法を行う患者の選択基準が上記のように確立されたので、これをもとに現在の標準治療である S-1 による術後補助化学療法に対する S-1+オキザリプラチンによる術前化学療法の優越性を検証する第 3 相試験のプロトコール作成に着手した。班会議での議論を経てプロトコールコンセプトが完成し、平成 27 年 11 月 12 日の JCOG プロトコールコンセプト検討会を経て、12 月 26 日の JCOG 運営委員会で承認された。その後 JCOG1509 試験として本プロトコールが作成され、平成 28 年 6 月 30 日に JCOG プロトコール委員会審査で承認された。そして、9 月 15 日から試験が開始され、平成 29 年 3 月 31 日までで、52 施設で IRB 承認が得られ、34 症例が登録された。

The prognosis of patients with pathological Stage III (pStage III) gastric cancer is poor, even if they receive the standard chemotherapy following radical gastrectomy. The aim of this study is to establish an intensive preoperative chemotherapy for pStage III gastric cancer patients by conducting a large scale clinical phase III trial to improve their survival.

This study consisted of two steps. We planned to determine adequate patients to receive preoperative chemotherapy by analyzing the validity of preoperative examinations in the first step, and to verify the effect of preoperative chemotherapy by conducting a large clinical phase III study in the second step. We intended that the first step would be launched within 2014 and be finalized in 2015. Preparation of the second step based on the results of the step one was projected.

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) conducted a phase II clinical trial as the first step named JCOG1302-A in which the 54 institutions participated. The aim of this trial was to determine a proper clinical criterion to pick up pStage III gastric cancer by comparing preoperative and pathological findings. The primary endpoint of this study was the percentage of pStage I gastric cancer in the cases with clinically T3 (SS) tumor and the cutoff point was less than 5%. Between 2014 and 2015, 1236 patients were enrolled in this trial and analyzed. As the results did not meet the primary endpoint, clinically T3 or T4 (SE) tumor with lymph node metastasis (N-plus) was determined as a novel selection criterion. The results of the clinical phase II study were published in *Gastric Cancer*, 2017.

According to the results of the JCOG1302-A, a large scale clinical phase III trial as the second step which verified the superiority of preoperative chemotherapy using S-1 plus oxaliplatin to standard postoperative chemotherapy using S-1 alone for patients with clinically T3 or T4 N-plus gastric cancer was prepared. The protocol concept of this trial

was discussed in the several team meetings and was completed. The protocol concept was also discussed in the JCOG protocol concept review board on November 12, 2015, and was approved by the JCOG governing board on December 26. This trial was named JCOG 1509 and the full protocol of the JCOG1509 was accomplished and was finally approved by the JCOG protocol review board on June 30, 2016. The JCOG1509 had been launched on September 15, 2016, The IRB in the 52 institutions had approved the protocol of the trial, and 34 patients had been enrolled at March 31, 2017.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 7 件）

1. 大橋学、佐野武、陳勁松、布部創也、比企直樹、山口俊晴. 胃癌－日本における進行胃癌に対する術前術後補助化学療法－. 消化器外科. 2014, 37(4):423-432
2. 深川剛生. 画像による胃癌のリンパ節転移診断. 臨床外科. 2014, 69(13):1438-1442.
3. Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014, 21(7):2340-2346.
4. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Annals of Surgical Oncology*. 2014, 21:213-219.
5. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hasegawa S, Aoyama T, Hayashi T, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Accuracy of CT staging of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: cohort evaluation within a randomized phase II study. *Annals of Surgical Oncology*. 2014, 21 Suppl 3: S385-389.
6. Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Wada T, Kushima R, Onaya H, Katai H. Evaluation of 64-Channel Contrast-Enhanced Multi-detector Row Computed Tomography for Preoperative N Staging in c T2-4 Gastric Carcinoma. *World J Surg*. 2016, 40(1):165-171.
7. Honma Y, Yamada Y, Terazawa T, Takashima A, Iwasa S, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Machida N, Katai H. Feasibility of neoadjuvant S-1 and oxaliplatin followed by surgery for resectable advanced gastric adenocarcinoma. *Surg Today*. 2016, 46(9):1076-1082.
8. Fukagawa T, Katai H, Mizusawa J, Nakamura K, Sano T, Terashima M, Ito S, Yoshikawa T, Fukushima N, Kawachi Y, Kinoshita T, Kimura Y, Yabusaki H, Nishida Y, Iwasaki Y, Lee SW, Yasuda T, Sasako M; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.. A prospective multi-institutional validity study to evaluate the accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer (JCOG1302A). *Gastric Cancer*. 2017 Feb 13. doi: 10.1007/s10120-017-0701-1. [Epub ahead of print]

9. Tokunaga M, Ito S, Yoshikawa T, Nunobe S, Fukagawa T, Misawa K, Cho H, Katai H, Sano T, Terashima M. Prognostic factors for survival in patients with pT1 N+ or T2-3 N0 gastric cancer in Japan. British Journal of Surgery. 2017, Epub.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 本邦から発信する胃癌術前化学療法のエビデンスーJCOG 試験からー. 口頭, 徳永 正則、寺島 雅典、伊藤誠二、岩崎善毅、円谷彰、中村健一、朴成和、佐野武、笹子三津留. 第76回日本臨床外科学会総会. 2014.11. 国内.
2. Clinical trials in Japan for gastric cancer treatment. 口頭, 深川剛生. 第6回揚州国際胃腸外科サミット 2016.4.22. 国外.
3. 胃癌術前化学療法の現況と展望. 口頭, 深川剛生. 第4回埼玉上部消化器癌研究会 2016.9.6. 国内.
4. 術前化学療法の現況と展望. 口頭, 深川剛生. 鹿児島県消化器病学術講演会 2016.11.9. 国内.
5. Anatomical Location of Positive Lymph Node on TNM Classification in Patients with Node Positive Gastric Cancer, 口頭, Tokunaga M, Makuuchi R, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. KINGCA WEEK 2016 & 6th APGCC, 2016.4.21. 国外.
6. 胃癌の術前 clinical stage からみた領域リンパ節の郭清効果, ポスター, 坂東悦郎, 日景允, 幕内梨恵, 徳永正則, 谷澤豊, 川村泰一, 絹笠祐介, 杉浦禎一, 上坂克彦, 寺島雅典, 第14回日本消化器外科学会大会, 2016.11.4. 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんセンターにおける胃がん外科治療, 深川剛生, 港区医師会, 2015.4, 国内.
2. 胃がん手術の今昔, 伊藤誠二, 平成27年度第1回がんセンター公開講座, 2016.5, 国内

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) ステージⅢ胃癌に対する術前診断の妥当性研究
： 術前補助化学療法への転換を目指して
(英語) A validity study to evaluate accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer : For the shift from adjuvant to neoadjuvant chemotherapy.

研究開発担当者 (日本語) 新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科 部長 藪崎 裕
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Yabusaki, Department Director of Gastroenterological Surgery,
Niigata Cancer Center Hospital

実施期間： 平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 該当なし
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語) 該当なし
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：公財）がん研究会 有明病院 消化器センター 胃外科 大橋 学 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

1. 藪崎 裕、梨本 篤、松木 淳、會澤 雅樹. 胃癌の術前・術後補助化学療法. 消化器外科. 2015, 38(5)
2. Migita K, Nashimoto A, Yabusaki H, Matsuki A, Aizawa M. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for resectable locally advanced gastric cancer. Int J Clin Oncol. 2016, 21(1):102-9

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Stage III 胃癌の治療前病期診断について. 口頭. 會澤雅樹、梨本篤、藪崎裕、松木淳、丸山聡、野村達也、中川悟、瀧井康公、土屋嘉昭. 第 100 回日本消化器病学会総会. 2014.4 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (革新的がん医療実用化研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

補助事業課題名 : (日本語) ステージⅢ胃癌に対する術前診断の妥当性研究
: 術前補助化学療法への転換を目指して
(英語) A validity study to evaluate accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer : For the shift from adjuvant to neoadjuvant chemotherapy.

補助事業担当者 (日本語) 埼玉がんセンター 消化器外科科長兼部長 川島 吉之
所属 役職 氏名 : (英語) Yoshiyuki Kawashima, Chief, Department of Gastroenterological Surgery,
Saitama Cancer Center

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 該当なし
分担課題名 : (英語)

補助事業分担者 (日本語) 該当なし
所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

JCOG1302-A に患者の登録を行った。また、結果の解析について班会議で議論を行った。さらに JCOG1509 についても、プロトコール作成に協力した。プロトコールが承認された後、当院での IRB の承認を得て、症例の登録を行った。

We enrolled patients in the JCOG1302-A and discussed the analyzed results of this trial in the team meetings. Furthermore, we cooperated preparation of the JCOG1509 protocol. After the JCOG1509 was approved in the JCOG protocol review board, IRB also approved the trial and patients in our hospital were enrolled.

研究開発代表者：公財）がん研究会有明病院 消化器センター 胃外科 大橋 学 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 進行胃癌の術前診断における **FDG-PET** の有用性の検討. 口頭, 中村聡、川島吉之、岡 大嗣、江原一尚、山田達也、福田俊、岡大嗣、坂本裕彦、田中洋一. 第 70 回日本消化器外科学会総会. 2015.7 国内
2. 胃がん手術における **MDCT** による静脈系の客観的な評価. ポスター, 山田達也、江原一尚、川島吉之、中村聡、新井修、福田俊、岡大嗣、神尾幸則、野村聡、坂本裕彦. 第 71 回日本消化器外科学会総会. 2016.7 国内

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

（4）特許出願

該当なし