

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) 局所進行食道癌に対して、治療の有効性向上を目指した新しい術前治療を確立する研究
(英語) Development of novel neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer to improve long term outcome.

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医長 加藤 健
所属 役職 氏名： (英語) Ken Kato, Head, Gastrointestinal Medical Oncology Division,
National 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) 局所進行食道癌に対して、治療の有効性向上を目指した新しい術前治療を確立する研究

開発課題名 (英語) Development of novel neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer to improve long term outcome.

①研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 食道外科 医長 井垣 弘康
所属 役職 氏名 (英語) Hiroyasu Igaki, Head, Department of Esophageal Surgery,
National Cancer Center Hospital

②研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター放射線治療科 医長 伊藤 芳紀
所属 役職 氏名 (英語) Yoshinori Ito, Head, Department of Radiation Oncology,
National Cancer Center Hospital

- ③研究開発分担者（日本語）慶應義塾大学医学部 外科学（一般・消化器） 教授 北川 雄光
所属 役職 氏名（英語）Yuko Kitagawa, Professor, Department of Surgery,
Keio University School of Medicine
- ④研究開発分担者（日本語）東海大学医学部消化器外科 領域主任教授 小澤 壯治
所属 役職 氏名（英語）Soji Ozawa, Chairman and Professor, Department of Gastroenterological
Surgery, Tokai University School of Medicine
- ⑤研究開発分担者（日本語）国立がん研究センター東病院 食道外科長 大幸 宏幸
所属 役職 氏名（英語）Daiko Hiroyuki, Director, Gastrointestinal Oncology Esophageal Surgical
Division, National Cancer Center Hospital East
- ⑥研究開発分担者（日本語）神奈川県立がんセンター 消化器外科 医長 尾形 高士
所属 役職 氏名（英語）Takashi Ogata, Head, Department of Gastrointestinal Surgery,
Kanagawa Cancer Center
- ⑦研究開発分担者（日本語）静岡県立総合病院 副院長 高木 正和
所属 役職 氏名（英語）Masakazu Takagi, Vice President, Shizuoka General Hospital
- ⑧研究開発分担者（日本語）兵庫県立がんセンター 消化器内科 部長 津田 政広
所属 役職 氏名（英語）Masahiro Tsuda, Director, Department of Gastroenterological Oncology,
Hyogo Cancer Center
- ⑨研究開発分担者（日本語）愛知県がんセンター中央病院 消化器外科 安部 哲也
所属 役職 氏名（英語）Tetsuya Abe, Head, Department of Gastrointestinal Surgery,
Aichi Cancer Center Hospital
- ⑩研究開発分担者（日本語）高知医療センター 移植外科 科長 澁谷 祐一
所属 役職 氏名（英語）Yuichi Shibuya, Head, Department of Transplant Surgery,
Kochi Health Sciences Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 局所進行食道癌に対して、治療の有効性向上を目指した新しい術前治療を確立する研究
2. 研究開発代表者： 氏名 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医長 加藤 健
3. 研究開発の成果

本研究では、JCOG1109「臨床病期 IB/II/III 食道癌（T4 を除く）に対する術前 CF 療法/術前 DCF 療法/術前 CF-RT 療法の第 III 相比較試験」について、研究分担医師を中心に、JCOG 食道がんグループより症例集積を行った。2016 年度は、当初の目標数 450 名であったが、2017 年 3 月末までに **487 名** の症例集積が行われた。年間では、**118 名** の患者が登録され、10 名/月登録が達成された。各分担研究者からの症例登録もほぼ予定通り行われた。胸腔鏡手術についての術者認定については、DVD 審査など行い、**39 名** が認定された。

今回の期間中に、報告を必要とする有害事象について、各施設より **13 件** 報告があった。具体的な内訳は、Grade4 の低 Na 血症 **3 件**、緊急手術を要する術後イレウス、ヘルニア **3 件**、Grade4 呼吸困難 **1 件**、Grade4 反回神経麻痺 **1 件**、Grade4 気管ろう **1 件**、再手術を要する出血 **1 件**、胃穿孔からの死亡 **1 件** であった。すべての有害事象は JCOG 効果・安全性評価委員会にて審査が行われ、試験の継続が承認された。また班会議にて、詳細な臨床経過について検討され、比較的頻度が高い有害事象については十分に注意を払うよう勧告がなされた。具体的には低ナトリウムについても、抗がん剤投与中のナトリウム補充を行うことが周知された。重篤な有害事象の群間差であるが、A 群 3 件、B 群 3 件、C 群 2 件とかたよりは認められなかった。今後も、安全性については、グループ内で情報共有を行いながら、進めていく予定である。

モニタリングレポートが **2 回** 発行され、症例の適格性、逸脱症例などについて検討を行った。また、CRF への入力の不備や、未入力について、各施設へ連絡するなどし、試験全体の質の維持に努めた。数件の記載不備や、適格性を満たさない症例を認めるものの、試験全体としてはおおむね許容範囲であると考えられた。今後もグループのメーリングリスト上で毎月ニュースを配信し、試験登録の進捗とともに、注意すべき点に関しても連絡を行っている。

今後も現在のペースで症例集積が行われれば、予定通りあと 1 年にて症例集積が完了する見込みである。引き続き安全性の確保と、試験の質の維持に努めていきたい。

4. その他

JCOG1109においては、バイオバンクへの被験者の同意ならびに研究用採血の採取も行っている。2017年5月1日現在、全登録者数495名中184名(37.2%)がバイオバンクに登録されている。今後は参加各施設へ呼びかけて、バンクへの同意患者を増やしていく予定である。

Annual Report

1. Title : Development of novel neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer to improve long term outcome.
2. Principle Investigator : Ken Kato, MD, PhD, Gastrointestinal Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital
3. Result and progress of research

During the period from April 2016 to March 2017, the total number of patients (pts) enrolled in “JCOG1109: **A randomized controlled phase III study comparing CF versus DCF versus CF-RT as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer**” reached 487 surpassing the initial target number of enrollment, 450 . 118 pts were enrolled this year alone, ten enrollments per month approximately. Patient recruitment was as scheduled. Thirty nine surgeons were newly approved as operator for minimally invasive esophagectomy.

Thirteen cases of severe adverse events (AEs) were reported: three grade 4 hyponatremia, three grade 4 ileus or herniation, one grade 4 dyspnea, one grade 4 recurrent laryngeal nerve paralysis, one grade 4 tracheal fistula, and one grade 4 postoperative hemorrhage. One death, due to stomach perforation, was reported. All serious AEs were reviewed by the JCOG Data and Safety Monitoring Committee, and continuation of the study was approved. Details of each AEs were presented at the JCOG Esophageal Cancer Group meeting. It was recommended that careful attention should be given especially for common AEs. Specifically, for example, it was notified that sodium should be added to the intravenous drip when administrating cisplatin. There were no significant differences in the number of occurrences of serious AEs among each treatment arm; three each in groups A and B, and two in group C. We will continue to share key safety information within the JEOG.

Monitoring reports were released twice and protocol violation cases were reviewed. Quality control, such as notifying each site about the necessary corrections of the clinical report form, was performed constantly by the study coordinator. There were only several minor violations, such as incomplete documentation or enrollment of ineligible patients, and were considered to be overall acceptable. Study progress and important notices are reported every month via e-mail to JEOG members.

It should take one more year to finish patient enrollment if the current enrollment pace is kept. We will continue to carefully monitor patient safety and maintain study quality.

4. Others

Along with other JCOG studies, patients participating in JCOG1109 were also recruited to take part in the JCOG biobank and 184 patients (37.2% of the total enrolled) have registered so far. We plan to make further efforts to strengthen patient recruitment.

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 3 件、国際誌 11 件）

1. Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, Tsubosa Y, Ogawa H, Ito Y, Hara H, Ura T, Kojima T, Chin K, Hironaka S, Kii T, Kojima Y, Akutsu Y, Matsushita H, Kawakami K, Mori K, Nagai Y, Asami C, Kitagawa Y. Phase II study of chemoselection with docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy and subsequent conversion surgery for locally advanced unresectable oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2016, 115, 1328-34.
2. Satake H, Tahara M, Mochizuki S, Kato K, Hara H, Yokota T, Kiyota N, Kii T, Chin K, Zenda S, Kojima T, Bando H, Yamazaki T, Iwasa S, Honma Y, Hamauchi S, Tsushima T, Ohtsu A. A prospective, multicenter phase I/II study of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) followed by chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced esophageal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Jul;78(1):91-9.
3. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, Ura T, Kojima T, Tsushima T, Hironaka S, Hara H, Satoh T, Iwasa S, Muro K, Yasui H, Minashi K, Yamaguchi K, Ohtsu A, Doki Y, Kitagawa Y. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017, 18(5):631-639.
4. Matsuda S, Tsubosa Y, Sato H, Takebayashi K, Kawamorita K, Mori K, Niihara M, Tsushima T, Yokota T, Onozawa Y, Yasui H, Takeuchi H, Kitagawa Y. Comparison of neoadjuvant chemotherapy versus upfront surgery with or without chemotherapy for patients with clinical stage III esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2017, 30 (2), 1-8.
5. Kataoka K, Takeuchi H, Mizusawa J, Igaki H, Ozawa S, Abe T, Nakamura K, Kato K, Ando N, Kitagawa Y. Prognostic Impact of Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer Exploratory Analysis of JCOG9907. *Ann Surg*, 2016, [Epub ahead of print]
6. Toh Y, Kitagawa Y, Kuwano H, Kusano M, Oyama T, Muto M, Kato H, Takeuchi H, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Matsubara H, Miyazaki T, Yanagisawa A, Uno T, Kato K, Yoshida M, Kawakubo H, Booka E: A nationwide survey of follow up strategies for esophageal cancer patients after a curative esophagectomy or a complete response by definitive chemoradiotherapy in Japan. *Esophagus*, 2016, 13(2): 173-181,
7. Kato H, Kitagawa Y, Kuwano H, Toh Y, Kusano M, Oyama T, Muto M, Takeuchi H, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Matsubara H, Miyazaki T, Yanagisawa A, Uno T, Kato K, Yoshida M, Kawakubo H, Booka E, Nakajima M, Kaneko K, Shiotani A, The Committee for the "Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus" in the Japan Esophageal Society: Neo-adjuvant therapy or definitive chemoradiotherapy can improve laryngeal preservation rates in patients with cervical esophageal cancer. A Japanese nationwide survey. *Esophagus* 2016, 13(3): 276-282
8. Matsuda S, Niihara M, Tsubosa Y, Sato H, Takebayashi K, Kawamorita K, Mori K, Tsushima T, Yasui H, Takeuchi H, Kitagawa Y: Clinical significance of postoperative recovery of serum albumin

- levels in patients with esophageal cancer who underwent transthoracic esophagectomy. Surg Today, 2016, 46(10): 1138-1145
9. Booka E, Tsubosa Y, Niihara M, Takagi W, Takebayashi K, Shimada A, Kitani T, Nagaoka M, Imai A, Kamijo T, Iida Y, Onitsuka T, Nakagawa M, Takeuchi H, Kitagawa Y: Risk factors for complications after pharyngolaryngectomy with total esophagectomy. Esophagus 2016, 13(4): 317-322
 10. Matsuda S, Takeuchi H, Kawakubo H, Ando N, Kitagawa Y: Current Advancement in Multidisciplinary Treatment for Resectable cStage II/III Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Japan. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 22(5): 275-283
 11. Oguma J, Ozawa S, Kazuno A, Yamasaki Y, and Ninomiya Y. Gastrointestinal perforation during neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with esophageal cancer: a report of two cases. Esophagus. 2016, 13, 374-377
 12. 竹内裕也, 北川雄光: 術前補助化学療法 CF 療法. うまく続ける! 消化器がん薬物療法の基本とコツ, 羊土社, 2016, 東京 30-35
 13. 松田諭, 竹内裕也, 福田和正, 中村理恵子, 高橋常浩, 和田則仁, 川久保博文, 北川雄光: 食道がんの術前補助療法—新たな展開. 腫瘍内科 2016,17(2): 145-149
 14. 庄司広和、加藤健: **Question33** 術前化学療法と術前化学放射線療法は、効果・安全性の面からどちらが良いか? 消化器がん化学療法レジメンブック改訂版 2017 医事新報社

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 食道癌に対する術前化学放射線療法について、ポスター, Ito Y, Kato K, Hashimoto J, Akimoto T, Katano S, Saito Y, Igaki H, 58th Annual meeting of the American Society for Radiation Oncology, 2016/9/25-29, 国外.
2. 食道癌に対する術前化学放射線療法について、口頭, Ito Y, Kato K, Hashimoto J, Akimoto T, Katano, S, Saito Y, Igaki H, 1st meeting of Federation of Asian Organizations for Radiation Oncology, 2016/11/25, 国内.
3. Borderline T4 食道癌に対する導入 DCF 療法後の conversion surgery、ポスター発表、小熊潤也・小澤壯治・山崎 康・數野暁人・二宮大和、JDDW 2016 (第 14 回日本消化器外科学会大会)、2016/11/5、国内
4. 高度進行食道癌に対する導入 DCF 療法後の conversion surgery、一般演題 (口頭)、小熊潤也・小澤壯治・數野暁人・新田美穂・二宮大和、第 78 回日本臨床外科学会総会、2016/11/24、国内
5. 食道胃接合部癌の治療戦略—食道胃接合部癌の腺癌に対する術前 DCF 療法の成績—、口頭、藤田武郎, 堀切康正, 佐藤琢爾, 岡田尚也, 藤原尚志, 眞柳修平, 金森淳, 海藤章郎, 芝崎秀儒, 木下敬弘, 大幸宏幸, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/16, 国内
6. 食道胃接合部腺癌に対する術前 DCF 療法の成績、口頭, 藤田武郎, 堀切康正, 佐藤琢爾, 岡田尚也, 藤原尚志, 眞柳修平, 金森淳, 小島隆嗣, 矢野友規, 大幸宏幸, 第 70 回日本食道学会学術集会, 2016/7/5, 国内.

7. 進行食道癌に対する術前 DCF 療法と CF 療法の治療成績の比較、口頭、番場竹生, 中川悟, 岡山幸代, 藪崎裕, 會澤雅樹, 野上仁, 金子耕司, 神林智寿子, 松木淳, 丸山聡, 野村達也, 瀧井康公, 佐藤信昭, 土屋嘉昭、第 116 回日本外科学会定期学術集会、2016/4/16、国内.
8. 術前化学療法後食道癌の内視鏡的効果判定の有用性、ポスター発表、門田 智裕、矢野 友規、阿部 清一郎、依田雄介、吉永 繁高、小田 一郎、小島 隆嗣、加藤 健、金子 和弘 第 70 階日本食道学会学術集会、2016/07/05、国内
9. Feasibility study of neo-chemoradiotherapy for stage IB/II/III esophageal squamous cell carcinoma: A 4-year follow up 一般演題 (口頭) Ken Kato, Takashi Kojima, Yoshinori Ito, Hiroyasu Igaki, Hiroyuki Daiko, Masakatsu Onozawa, Yasuo Hamamoto, Naoyuki Matsushita, Kengo Nagashima and Susumu Katano 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術総会、2016/07/29、国内
10. Efficacy versus toxicity of current chemotherapy regimens, Plenary session: Optimization of Neoadjuvant Treatment Regimens Kato K. 17th world congress of the international society for disease of esophagus, 2016/09/20、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平 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) 局所進行食道癌に対して、治療の有効性向上を目指した新しい術前治療を確立する研究
(英語) Development of novel neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer to improve long term outcome.

研究開発担当者 (日本語) 新潟県立がんセンター新潟病院 臨床部長 中川悟
所属 役職 氏名：(英語) Satoru Nakagawa, Clinical Director, 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) 局所進行食道癌に対して、治療の有効性向上を目指した新しい術前治療を確立する研究

開発課題名 (英語) Development of novel neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer to improve long term outcome.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立がん研究センター中央病院 消化管内科 加藤 健 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 件、国際誌 件)
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. 進行食道癌に対する術前 DCF 療法と CF 療法の治療成績の比較、口頭、番場竹生, 中川悟, 岡山幸代, 藪崎裕, 會澤雅樹, 野上仁, 金子耕司, 神林智寿子, 松木淳, 丸山聡, 野村達也, 瀧井康公, 佐藤信昭, 土屋嘉昭、第 116 回日本外科学会定期学術集会、2016/4/16、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 29 年 5 月 10 日

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) 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療と最適化標準治療に関する研究
(英語) A research on personalized medicine and optimal standard treatment for unresectable advanced gastric cancer

補助事業担当者 (日本語) 埼玉県立がんセンター消化器内科 科長兼副部長 原 浩樹
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroki Hara, Associate director, Department of Gastroenterology, 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) 切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療と最適化標準治療に関する研究
分担課題名 : (英語) A research on personalized medicine and optimal standard treatment for unresectable advanced gastric cancer

補助事業担当者 (日本語) 埼玉県立がんセンター消化器内科 科長兼副部長 原 浩樹
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroki Hara, Associate director, Department of Gastroenterology, Saitama Cancer Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者： 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 ・加藤 健 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 件、国際誌 3 件）

1. Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, Tsubosa Y, Ogawa H, Ito Y, Hara H, Ura T, Kojima T, Chin K, Hironaka S, Kii T, Kojima Y, Akutsu Y, Matsushita H, Kawakami K, Mori K, Nagai Y, Asami C, Kitagawa Y. Phase II study of chemoselection with docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy and subsequent conversion surgery for locally advanced unresectable oesophageal cancer. Br J Cancer. 2016, 115, 1328-34.
2. Satake H, Tahara M, Mochizuki S, Kato K, Hara H, Yokota T, Kiyota N, Kii T, Chin K, Zenda S, Kojima T, Bando H, Yamazaki T, Iwasa S, Honma Y, Hamauchi S, Tsushima T, Ohtsu A. A prospective, multicenter phase I/II study of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) followed by chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced esophageal carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jul;78(1):91-9.
3. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, Ura T, Kojima T, Tsushima T, Hironaka S, Hara H, Satoh T, Iwasa S, Muro K, Yasui H, Minashi K, Yamaguchi K, Ohtsu A, Doki Y, Kitagawa Y. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017, 18(5):631-639.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし