

17 指一3 消化器悪性腫瘍に対する標準的治療の確立のための多施設共同研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 大 津 敦

研究成果の要旨

本研究班では、消化器悪性腫瘍の標準治療確立を目指して、多数の臨床試験を展開中である。平成 17 年度は、JCOG9912（切除不能胃癌に対する全身化学療法法の三群による第Ⅲ相比較試験）が世界最大規模である目標症例 704 例をもって登録が終了したのを始め、切除可能大型 3 型・4 型胃癌に対する手術単独と S-1+CDDP による術前化学療法法の比較試験（JCOG0501）が新たに開始され、全体で 9 つの第Ⅲ相比較試験と 4 つの第Ⅱ相試験に年間 1000 例を超える登録を行っている。いずれの試験も登録は順調に進んでおり、18 年度には 2 つの第Ⅲ相試験の最終解析と 3 つの第Ⅲ相試験の登録終了が予定されている。さらに、食道がんでは、stage I 症例に対する外科手術と化学放射線療法法の比較試験や TS-1 の保険適用拡大を目指した化学放射線療法による JCOG 初の医師主導治験、食道表在がんや早期胃癌に対する内視鏡粘膜切除を取り入れた新しい臨床試験、頭頸部がん領域で初の化学放射線療法による第Ⅱ相試験、切除不能胃癌の減量手術の意義を問う比較試験、大腸がん肝転移切除後の術後補助化学療法の効果を見る比較試験など新しい枠組みでの試験が多数計画中であり、いずれも 18 年度中の登録開始を目指している。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
大 津 敦	国立がんセンター東病院 部長	消化器がんの標準的治療の研究およびその総括
朴 成 和	静岡県立静岡がんセンター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
白 尾 国 昭	国立がんセンター中央病院 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
土 井 俊 彦	国立がんセンター東病院 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
稲 葉 吉 隆	愛知県がんセンター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
滝内比呂也	大阪医科大学第二内科 講師	消化器がんに対する化学療法の研究
山口 研成	埼玉県立がんセンター 副部長	消化器がんに対する化学療法の研究
藤井 博文	栃木県立がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
傅田 忠道	千葉県立がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
小泉和三郎	北里大学東病院 講師	消化器がんに対する化学療法の研究
金子 和弘	昭和大学第二内科 助手	消化器がんに対する化学療法の研究
藤井 正人	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 部長	頭頸部がんに対する集学的治療の研究
安藤 暢敏	東京歯科大学市川総合病院 教授	食道がんの集学的治療の研究
井垣 弘康	国立がんセンター中央病院 医員	食道がんの集学的治療の研究
小澤 壯治	*1慶應義塾大学医学部 講師	食道がんの集学的治療の研究
北川 雄光	*2慶應義塾大学医学部 講師	食道がんの集学的治療の研究

青山 法夫	神奈川県立がんセンター 部長	食道がんの集学的治療の研究
篠田 雅幸	愛知県がんセンター 部長	食道がんの集学的治療の研究
石田 薫	岩手医科大学附属病院 助教授	食道がんの集学的治療の研究
藪崎 裕	新潟県立がんセンター 部長	食道がんの集学的治療の研究
笹子 三津留	国立がんセンター中央病院 部長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
平塚 正弘	市立伊丹病院 副院長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
山村 義孝	愛知県がんセンター 部長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
田中 洋一	埼玉県立がんセンター 部長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
塩崎 均	近畿大学医学部 教授	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
森谷 亘皓	国立がんセンター中央病院 部長	大腸がんに対する外科的集学的治療の研究

*1：平成17年4月1日～平成17年11月31日

*2：平成17年12月1日～平成18年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

わが国は消化器悪性腫瘍の好発国であり、がん死亡の半数以上を占めている。これらに対する標準的治療としてはこれまで外科治療が唯一無二とされてきたが、最近の化学療法をはじめとする内科的治療の進歩に伴って治療選択の幅は大きく拡大している。また、この間、外科切除に化学療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療も次々と開発され、手術法そのものについてもより侵襲の少ない術式の工夫がなされてきた。この様な新規に開発された治療法の有効性を正しく評価するには、科学的、合理的に計画された臨床試験を厳格に行い、その結果を客観的に判断する以外に方法がない。本研究班では本邦における消化器がん治療の代表的施設を班員あるいは研究協力施設として登録し、JCOG 消化器グループとして多施設共同研究を行うことで、食道がん、胃がん、大腸がんなどに対する新規治療法の開発と標準的治療法の確立を目的としている。

2 研究成果

(1) 食道がんグループ

1) 第Ⅲ相試験：①JCOG9907 (clinical stage II-III) に対する5-FU + CDDPの補助化学療法の術前投与群と術後投与群との無作為化比較試験は、平成12年5月より登録を開始しており、18年3月末現在326例の登録が得られており（目標症例数:330例）、まもなく登録終了見込みである。なお、現時点まで治療関連死亡は1例（術後気管支壊死：効果安全性委員会では試験の続行を承認）のみであり、試験全体は安全に遂行されている。②JCOG0303（局

所進行食道がんに対する低用量と標準用量の化学放射線療法の比較試験）を、平成17年3月より登録開始している。本試験は5-FU+CDDPを標準量で行う群と低用量で行う群との治療成績を比較する試験であり、本邦で汎用されている低用量5-FU+CDDPの評価を行う初めての本格的な比較試験である。本試験は第Ⅱ/Ⅲ相試験のデザインを用いている。18年3月末現在58例の登録と、予定集積ペースを下回っているが、現時点まで治療関連死亡は1例（放射線肺臓炎）のみで試験全体は安全に遂行されている。

2) 新規プロトコルの開発：①JCOG9708での化学放射線療法が外科手術成績に匹敵する成績を得ていることから、本stageを対象とした外科手術と化学放射線療法の第Ⅲ相比較試験を消化器がん内科グループとの共同で計画し、まもなく登録開始予定である。②化学放射線療法の普及とともに、同治療後の遺残・再発例に対するサルベージ手術の試みがなされてきていることから、サルベージ手術の安全性と効果をみる第Ⅱ相試験を検討中である。

(2) 胃がん外科グループ

1) 第Ⅲ相試験：①胃がんの標準術式であるD2郭清に大動脈周囲リンパ節郭清を加える意義を問う無作為化比較試験JCOG9501は、すでに平成13年4月に登録終了(523例)しており、まもなく最終解析予定である。登録全例での5年生存率は70%と極めて良好であり、全体の在院死も3例(0.6%)のみと安全性も高かったことから、本試験の結果は世界的なインパクトを与えることが期待されている。②これまで胃上部の進行がんの手術に際しては郭清を確実にするため脾摘を行ってきたが、その生存に対するインパクトについては欧米を含めて論議を呼んでいる。この点について明確な回答を得るため、平成14年6月より脾

摘を行うか否かを無作為に比較する第Ⅲ相試験(JCOG0110-MF: 目標症例数500例、脾摘の優越性を検定)を開始した。17年3月末現在295例が登録されている。③後述のJCOG0210-MFでの結果を受け、切除可能大型3型・4型進行胃がんに対する手術単独と術前TS-1+CDDP+手術との第Ⅲ相比較試験(JCOG0501)を平成18年2月より登録開始した。

2) 第Ⅱ相試験: ①cN3及びbulky N2症例に対してCPT-11 + CDDPを術前投与するJCOG0001は、平成13年8月より登録(目標症例数: 60例)を開始したが、平成15年3月に55例を集積した段階で3例目の治療関連死亡を認めたため早期中止とした。現在予後経過を追跡中である(平成17年5月時点のMSTは1.22年、2年生存率は38%)。②上記JCOG0001で、術前化学療法のレジメンの安全性に問題があったことから、レジメンをTS-1+CDDPに変更した第Ⅱ相試験(JCOG0405)を17年2月より目標症例50例で登録開始。平成18年3月末現在28例の登録が終了している。③切除可能大型3型・4型進行胃がんに対してTS-1 + CDDPにて術前化学療法を行うJCOG0210-MFは平成15年3月より登録開始となり、同年12月目標症例数(50例)に達し登録を終了した。本試験においては、治療関連死亡は発生しておらず、安全性は問題がなく終了している。現在追跡観察中であり、18年12月に最終解析予定である。④早期胃がんにおけるセンチネルリンパ節の臨床的意義を確認するための妥当性研究(JCOG0302)を、16年5月より登録開始しており、17年10月までに440例(目標症例1550例)の登録があったが、偽陰性症例が多かったため現在登録を一時中止し、原因検索中である。

3) 新規プロトコルの開発: ①切除不能進行胃がんに対する減量手術の意義を問う第Ⅲ相比較試験、②術後補助化学療法としてのUFT単独の効果を検証する第Ⅲ相比較試験を計画中である。

(3) 大腸がん外科グループ

1) 第Ⅲ相試験: ①stage Ⅲ治癒切除症例を対象とした5-FU/LVとUFT/LVによる術後補助化学療法の比較試験(JCOG0205)は、平成14年3月より登録を開始し目標症例1100例中18年3月末現在922例の登録が終了している。本試験は国際的標準治療である5-FU/LVをコントロールとした国内では初めての大規模な試験であり、その結果が注目される。②stage Ⅱ-Ⅲ下部直腸がん治癒切除可能例を対象として、国内標準である神経温存D3郭清と国際標準であるmesorectal excisionとの比較試験(JCOG0212)は、平成14年6月に登録を

開始し、18年3月末までに220例の登録が行われている。本試験は国内標準と国際標準術式の成績を比較するものであり、極めて重要な意義を持つ試験である。

③cT3-4症例を対象として、標準手術である開腹手術と腹腔鏡手術とを比較する第Ⅲ相試験(JCOG0404)は、平成16年10月より登録を開始し、目標症例818例中253例の登録が終了している。

2) 新規プロトコルの開発: 肝転移単独例に対する肝転移巣切除後の補助療法の意義を問う手術単独とFOLFOX6による術後補助化学療法との比較試験を計画中であり、早期の試験開始を目指している。

(3) 消化器がん内科グループ

1) 第Ⅲ相試験: ①切除不能進行胃がんに対して、5-FU単独群を対照群としてTS-1単独群およびCPT-11 + CDDP群それぞれの有効性を比較(前者は非劣性、後者は優越性の検討)するJCOG9912は平成12年11月より登録を開始し、平成18年1月目標症例704例の登録を終了した。19年3月に最終解析予定であるが、本試験はこの分野で世界的に最も大規模な試験であり、その結果が注目される。②胃がん腹膜播種例に対して5-FU単独投与群と5-FU + MTX療法群とを比較するJCOG0106-MFは、平成14年11月より登録を開始し、平成17年8月当初の目標症例160例を達成したが、検出力不足への懸念からプロトコル改訂による症例数拡大を行い、18年3月末現在183例の登録を得ており、18年度中に登録終了予定である。現時点まで治療関連死亡が疑われる症例は1例のみであり、安全性も問題なく遂行されている。本試験は胃がんの腹膜播種例を対象とした世界で初めての第Ⅲ相試験であり、結果が大いに注目される。

2) 第Ⅱ相試験: ①JCOG9906 (Stage Ⅱ、Ⅲ食道がんに対する化学放射線療法: 5-FU+CDDP+RT)は、平成14年2月目標症例75例の登録を得て終了した。17年3月に最終解析を行い、3年生存率46%と非外科的治療の初めての長期生存成績が示され、治療選択肢の一つとなりうることを示された。②胃がん腹膜播種例の二次治療としてbest available 5-FUレジメン対weekly taxolとの無作為化比較第Ⅱ相試験(JCOG0407)の登録を17年11月から開始し、18年3月末現在12例の登録を得ている。③局所進行膵がんに対するgemcitabine単独療法による第Ⅱ相試験(JCOG0506)を18年2月より登録開始し、同3月末現在6例の登録を得ている。

3) 新規プロトコルの開発: ①stage Ⅰ食道がんの内視鏡的粘膜切除可能例を対象として、術後に確定する深

達度に従って経過観察（粘膜内がん）、予防的放射線化学療法（smがんで垂直断端陰性）、根治的放射線化学療法（smがんで垂直断端陽性）を行い、3年生存率によって治療効果を評価する第Ⅱ相試験を計画中であり、まもなく審査終了予定である。②早期胃がんに対する内視鏡的粘膜切除の適応拡大を目指した第Ⅱ相試験のプロトコール作成中であり、18年度中の登録開始を目指している。本試験は本邦で広く普及しつつある粘膜切開剥離法を用いる予定であり、世界にも類をみない試験として注目される。③局所進行頭頸部がんに対するTS-1+CDDP+放射線照射の第Ⅱ相試験を計画し、新たな組織構築を図りながらプロトコール作成中である。本試験は国立がんセンター東病院での第Ⅰ/Ⅱ相試験で極めて高いCR率が得られており、大いに期待される治療法である。④JCOG9906での結果をもとにさらに治療成績向上を目指したStage II-III食道がんに対するTS-1+CDDP+放射線照射の第Ⅱ相試験を計画中である。本試験はTS-1の保険適用拡大を目指したJCOG初の医師主導治験であり、今後のJCOG全体の方向性を考える上で極めて大きな意義を持つと考えられる。

3 倫理面への配慮

本研究の倫理面への配慮については指 17-4「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班」で組織された JCOG 臨床試験審査委員会と、各施設における倫理審査委員会の二重の承認を得ることとしている。また、高度な薬物有害反応 や治療関連死亡については JCOG 効果安全性評価委員会に緊急報告を含めて報告することとしている。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Ohtsu, A., Current status and future prospect of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*, 8, 95-102, 2005.
2. Tahara, M., Ohtsu, A., Boku, N., et al. Clinical Impact of Criteria for Complete Response (CR) of Primary Site to Treatment of Esophageal Cancer, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35(6):316-23, 2005
3. Ishikura, S., Ohtsu, A., Boku, N., Shirao, K., et al., A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with T4 esophageal cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9908). *Esophagus*, 2, 133-137, 2005.
4. Nagashima, F., Boku, N., Ohtsu, A., et al. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with irinotecan and Cisplatin. *Jpn J Clin Oncol*, 35(12), 714-9, 2005.
5. Hironaka, S., Boku, N., et al. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* in press
6. Shirao, K., Problems and countermeasures concerning patient enrollment in a large-scale clinical trial: The national surgical adjuvant study of colorectal cancer 01 (NSAS-CC01). *Proceedings of the society for clinical and biostatistical research*, 25(1), 85-88, 2005.
7. Yamada, Y., Shirao, K., et al., Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus fluorouracil and high-dose leucovorin as first-line therapy for patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, (in press)
8. Shirao, K., Matsumura Y, et al. Phase I study of single dose oxaliplatin in Japanese patients with malignant tumors. *JJCO*, (In press)
9. Fujitani, K., Takiuchi, H., et al., Phase I and pharmacokinetic study of S-1 combined with weekly paclitaxel in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*, 69(5), 414-20, 2005.
10. Takiuchi, H., Narahara, H., et al., Phase I study of S-1 combined with irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (OGSG 0002). *Jpn J Clin Oncol*, 35(9), 520-5, 2005.
11. Yamaguchi, K., et al., Phase I-II Study of Biweekly Paclitaxel Administration with Fixed Dose-rate Cisplatin in Advanced Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, 9, 36-43, 2006.
12. Koizumi, W., Takiuchi, H., et al., Phase I/II study of bi-weekly irinotecan plus cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer. *Anticancer Res*, 25(2B), 1257-62, 2005.
13. Sakamoto, J., Yamamura, Y., Koizumi, W., et al., Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs*, 17(2), 231-236, 2006.
14. Kumekawa, Y., Kaneko, K., et al., Late toxicity

- in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol*, in press.
15. Tsukuda M, Fujii M, et al., Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Br J Cancer*, 93, 884-889, 2005.
 16. Igaki, H., et al., Surgery for clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus and the need for new strategies. *British Journal of Surgery*, 92, 1235-1240, 2005.
 17. Miyashiro, I., Hiratsuka, M., et al., When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant? *World J Surg*, 29, 1131-1134, 2005.
 18. Tanaka, D., Yamamura, Y., et al., Polymorphism of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) Cys29Arg and risk of six malignancies in Japanese, *Nagoya J. Med. Sci.*, 67, 117-124, 2005.
 19. Kodera, Y., Yamamura, Y., et al., Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma : detection of cytokeratin 20 mRNA in peritoneal washes, in addition to detection of carcinoembryonic antigen, *Gastric Cancer*, 8, 142-148, 2005.
 20. Mizoshita, T., Yamamura, Y., et al., Microsatellite instability is linked to loss of MLH1 expression in advanced gastric cancers : lack of a relationship with the histological type and phenotype, *Gastric Cancer*, 8, 164-172, 2005.
 21. Ito, S., Yamamura, Y., et al, Prospective validation of quantitative CEA mRNA detection in peritoneal washes in gastric carcinoma patients, *Br J Cancer*, 93:986-992, 2005.
 22. Mochizuki, Y., Yamamura, Y., et al, Laparoscopic wedge resection for Gastrointestinal stromal tumor of the stomach : Initial experience, *Surgery Today*, in press
 23. Yamamoto, S., Moriya, Y., et al., Safety of laparoscopic intracorporeal rectal transection with double-stapling technique anastomosis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech*, 15: 1-5, 2005.
 24. Moriya, Y., et al., Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am*, 14: 225-238, 2005.
 25. Yamamoto, S., Moriya, Y., et al., Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: Is follow-up by CEA justified? *Hepato-gastroenterology*, 52: 444-449, 2005.
- 日本語論文
1. 新井達広、白尾国昭「疾患別標準治療 胃癌」がんの薬物療法マニュアル、174-182、2005.
 2. 土井俊彦、新しい胃癌化学療法 最新医学、60(6) : 88-94、2005.
 3. 山浦秀和、稲葉吉隆、肝動注化学療法. *臨床画像*、21: 160-165、2005.
 4. 瀧内比呂也、後藤昌弘、他 胃癌化学療法の現況 外科治療、93(5) : 547-551、2005.
 5. 瀧内比呂也、[Second-line chemotherapy in gastric cancer] 癌と化学療法、32(1) : 19-23、2005.
 6. 藤井正人、特集 頭頸部癌化学療法の進歩 Concurrent chemoradiotherapy の役割とエビデンス、*JOHNS*、21: 30-35、2005.
 7. 藤井正人、他、下咽頭癌の治療戦略-下咽頭癌に対するneoadjuvant chemotherapy の検討-、*頭頸部癌*、31: 363-367、2005.
 8. 佐藤道夫、安藤暢敏、食道癌治療の最前線、術前後の化学療法、*消化器病セミナー*99: 85-95、2005.
 9. 安藤暢敏、がん治療のcontroversy 食道がんの治療選択 : 化学放射線療法vs. 外科的切除、*臨床腫瘍内科学入門*、金倉謙、永井書店、2005.
 10. 藤谷和正、笹子三津留、他、胃癌症例における減量手術の意義に関するアンケート調査 -JCOG胃がん外科グループの検討-、*日消外会誌*、66: 995-1000、2005.
 11. 平塚正弘、他 : 胃癌の治療 - 胃癌手術のセンチネルリンパ節生検. *外科治療* 93(5) : 502-506, 2005.
 12. 伊藤誠二、山村義孝、5-FU系抗癌剤抵抗性の進行・再発胃癌に対する weekly paclitaxel 療法の feasibility study、*癌と化学療法*、32:1427、2005.