

研究課題名

Stage IV 胃がんにおける Conversion therapy
(Adjuvant surgery) の意義に関する国際多施設共同
後ろ向き研究(CONVO-GCO1)試験における
サブグループ解析

岐阜大学大学院医学系研究科・医学部/岐阜大学医学部附属病院

腫瘍外科

研究責任者氏名：吉田和弘

第 1.0 版 2018 年 10 月 17 日作成

第 1.1 版 2018 年 11 月 14 日作成

目次

1.	研究名称.....	1
2.	研究実施体制.....	1
3.	研究の目的及び意義.....	1
3.1.	研究の背景.....	1
3.2.	研究の目的と意義.....	2
4.	研究の方法及び期間.....	2
4.1.	研究実施期間.....	2
4.2.	研究のデザイン.....	3
4.3.	研究のアウトライン.....	3
4.4.	観察及び検査項目とデータの収集方法.....	3
5.	評価項目.....	3
6.	研究対象者の選定方法.....	3
6.1.	選択基準.....	3
6.2.	除外基準.....	4
7.	研究の科学的合理性の根拠.....	4
7.1.	目標症例数とその設定根拠.....	4
7.2.	統計解析方法.....	4
8.	インフォームド・コンセントを受ける手続等.....	4
9.	個人情報等の取扱い.....	4
10.	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策.....	4
10.1.	予想される利益.....	4
10.2.	予測されるリスクと不利益.....	4
11.	試料・情報の保管及び廃棄の方法.....	4
12.	研究機関の長への報告内容及び方法.....	5
13.	研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等研究に係る利益相反に関する状況.....	5
13.1.	研究資金等.....	5
13.2.	利益相反.....	5
13.3.	知的財産.....	5
14.	研究に関する情報公開の方法.....	5
15.	研究対象者及びその関係者からの相談・苦情への対応.....	5
16.	試料・情報の提供.....	5

1. 研究名称

Stage IV 胃癌における Conversion therapy (Adjuvant surgery) の意義に関する国際多施設共同後ろ向き研究(CONVO-GC01) 試験におけるサブグループ解析

2. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】 吉田和弘

岐阜大学医学部 腫瘍外科 教授 吉田和弘

【研究事務局】

岐阜大学医学部 低侵襲・がん集学的治療学講座 教授 山口和也

【参加施設】

CONVO-GC01 の参加全施設 (別紙参照)

本学における実施体制

【研究責任者】

岐阜大学医学部 腫瘍外科 教授 吉田和弘

【分担研究者】

岐阜大学医学部 低侵襲・がん集学的治療学講座 教授 山口和也

岐阜大学医学部 腫瘍外科 助教 棚橋利行

岐阜大学医学部 腫瘍外科 助教 安福至

【連絡先】

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1番1 岐阜大学医学部附属病院 腫瘍外科

担当：安福至 Tel：058-230-6235

Tel：058-230-6000 (夜間・休日)

3. 研究の目的及び意義

3.1. 研究の背景

Stage IV 胃癌に対する化学療法は、1990年代には best supportive care (BSC) 群と化学療法群の第Ⅲ相比較試験が報告され、いずれの試験でも化学療法群で有意な生存期間の延長が認められたことから (BSC 群：3-4 カ月 vs 化学療法群：9-12 カ月)、Stage IV 胃癌に対する化学療法の有用性が証明されることとなった¹⁻³⁾。Stage IV 胃癌に対する化学療法は、より高い抗腫瘍効果の獲得、生存期間の延長を目的とした多剤併用療法が行われてきている。

国内においてはティーエスワン (TS-1)^{4,5)}、イリノテカン (CPT-11)^{6,7)}、パクリタキセル⁸⁾、ドゼタキセル (DOC)⁹⁾といった新規抗癌剤の進出により、Stage IV 胃癌に対する治療の選択肢が拡がり、2011年3月には分子標的薬である Trastuzumab が胃癌に対して保険収載され胃癌化学療法は大きく進歩を遂げた¹⁰⁾。

SPIRITS 試験 (TS-1 vs. TS-1/CDDP)¹¹⁾の結果、TS-1/CDDP 併用療法が日本の Stage IV 胃癌の 1st line における標準治療として確立された。続いて START 試験 (TS-1 vs. TS-1/DOC) では、TS-1/DOC が進行再発胃癌において有意な延長をもたらした Stage IV 胃癌の治療選択肢が広がった⁹⁾。近年では borderline resectable 症例において DCS (DOC/CDDP/TS-1) の有効性が認識され比較的 safely に実臨床に取り入れられている。このように近年、次々と Stage IV 胃癌に対する化学療法の臨床試験成績が報告され、治療成績が向上している。

上記のように、新規抗癌剤の登場により治療成績が向上し、さらに化学療法による腫瘍の縮小や転移の消失が得られるようになってきた。このような背景があり、Stage IV 胃癌症例に対して、化学療法を行った結果、RO を目指した手術に持ち込める症例が散見されるようになっている。

手術を加える意義として、抗癌剤治療はやがて耐性の獲得が不可避であり、また長期投与による有害事象の出現も抗癌剤治療の断念に繋がる。切除することで、現存する腫瘍をCR (Complete Response) の状況に持っていくことが出来れば、術後の抗癌剤治療もコントロールしやすくなると考えられる。

小規模な後ろ向き解析であるが、TS-1/DOCまたは、TS-1/CCDP の治療後に切除できた症例は (n = 42MST : 30.8 ヶ月)、非切除症例 (n = 89MST : 10.8 ヶ月 p < 0.0001) よりも予後が良好であることが報告されている¹²⁾。Stage IV 胃癌の化学療法が奏効した症例に対して手術を補助的に追加する「Volume Reduction Surgery」の意義が示唆される結果であった。

このように Stage IV 胃癌の治療方針として第一候補に挙げられてきた TS-1/CDDP または TS-1/DOC の化学療法単独に対して、化学療法が奏効した症例に手術を補助的に追加する意義が、後ろ向き解析により示唆された。今後は安全性・有効性について前向きに評価し、現状の Stage IV 胃癌の治療成績と比較すると共に、化学療法後に手術を追加すべき患者背景因子を検討していく必要がある。

これらの背景のもと、Stage IV 胃癌に対する化学療法後 RO 切除を目的とした手術を行う Conversion therapy に関する各施設における実態や治療成績を検討すべく、2014 年に FACO (Federation of Asian Clinical Oncology)、日本癌治療学会、韓国臨床腫瘍学会、中国臨床腫瘍学会による、Stage IV 胃癌における Conversion therapy (Adjuvant surgery) の意義に関する国際多施設共同後ろ向き研究 (CONVO-GC-1) が実施された¹³⁾。本研究では日中韓 3 か国で 1900 例の症例登録があり、1200 例を超える conversion therapy 症例を対象に解析が行われた。primary endpoint である conversion therapy 後の手術合併症割合は Clavien-Dindo Grade II 以上の合併症として 24.0% (290/1206) が示され、secondary endpoint である全生存率は全症例で MST:36.7 カ月 (95%CI:34.4-40.0) であった。一方胃癌の Stage IV 因子には肉眼的に RO 切除可能な単発の肝転移や、少数の傍大動脈リンパ節転移だけでなく、多発腹膜播種など RO 切除が困難と思われる病態も含まれている。Yoshida らはこれら病態の異なる Stage IV 胃癌を分類する 4 つのカテゴリーを提唱した¹⁴⁾。Conversion therapy に関して、Stage IV 因子により治療効果が異なる可能性が示唆されており、CONVO-GC-1 試験で集積された大規模な Conversion therapy 症例群の詳細な検討が望まれた。

3.2. 研究の目的と意義

本研究の目的はアジアでの Stage IV 胃癌に対する Conversion therapy (Adjuvant surgery) の現状を明らかにするとともに、Stage IV 因子により分類されたカテゴリーに沿ったサブグループ解析を行い、それぞれの Stage IV 因子に対する Conversion therapy の治療成績を検討することを目的とする。これらの結果により、Stage IV 因子ごとの conversion therapy の意義や妥当性を検討する。また、本研究により Stage IV 胃癌に対する Conversion therapy の有用性が示唆された場合には、現在原則化学療法が第一選択とされている¹⁵⁾ Stage IV 胃癌に対する治療の一選択肢としての可能性が示される。

4. 研究の方法及び期間

CONVO-GC-1 試験で集積され、事務局で保管されている、Conversion therapy を行った患者に関する診療情報 (患者背景、治療内容、治療成績、予後など) を Stage IV 因子ごとにサブグループに分類し、患者背景や治療成績に関して統計学的な解析を行う。

4.1. 研究実施期間

研究対象とする期間 2001 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までに胃癌と診断され手術が施行された症例

研究期間 承認日～2023 年 12 月 31 日

4.2. 研究のデザイン

日本、中国、韓国の3国による国際多施設共同後ろ向き観察研究

4.3. 研究のアウトライン

CONVO-GC-1 試験により集積された、Stage IV 胃癌に対する conversion therapy を行った症例を、Stage IV 因子によりサブグループ分類を行い、患者背景、治療内容、治療成績、予後因子などに関する診療情報を後方視的に統計解析する。

4.4. 観察及び検査項目とデータの収集方法

CONVO-GC-1 試験ですでに集積された診療情報を再利用する。
具体的な項目は以下の通り。

4.4.1 収集するデータアンケート調査項目

I 診断と治療経過

II 診断時の臨床病理学的因子

性別、年齢、生年月、診断日時、ECOGPS(Performance status)、身長、体重、診断(化学療法前):肉眼型、組織型、ローレン分類、深達度、最大腫瘍径、リンパ節転移の有無、肝転移の有無、他臓器転移の有無、遠隔転移部位、転移個数、標的病変の有無、HER2検査、

III. 化学療法および放射線療法

化学療法のレジメンと期間およびサイクル数、中断の理由、放射線治療の線量と期間、

IV. 治療効果判定 (RECIST version 1.1に基づく)¹⁶⁾

V. 手術と病理学的診断

肉眼型、組織型、ローレン分類、深達度、最大腫瘍径、リンパ節転移の有無、肝転移の有無、洗浄細胞診、近位断端、遠位断端、腫瘍の遺残、コンバージョン移行の理由、手術:日時、手術時間、出血量、輸血量、術式、リンパ節郭清度、合併切除臓器、組織学的奏効度 (Mandard腫瘍縮小グレード¹⁷⁾または日本胃癌取扱規約¹⁸⁾に基づく)

VI. 術後合併症

創部感染、血栓症、縫合不全、腹腔内膿瘍、胆汁漏、術後肺炎、その他(Clavian-Dindo分類に基づく)¹⁹⁾。

VII. 術後治療

化学療法のレジメンと期間およびサイクル数、中断の理由、放射線治療の線量と期間、

VIII. 転帰

生存または死亡、追跡不能、確認年月日と確認方法、死因、再燃(再発)の有無と確認日、

4.4.2 生存期間の定義

全生存期間:診断日から死亡日まで(死因に関わらない)

無再発生存期:RO切除が施行された場合、手術日から再発が確認された日まで

5. 評価項目

【主要評価項目】

腹膜播種に関する予後とリスク因子、肝転移に関する予後とリスク因子、リンパ節転移に関する予後とリスク因子、術前・術後化学療法別に関して予後とリスク因子、組織学的奏効度と予後に関してサブグループ解析を行う。また参加国別の解析もそれぞれの国で行う

【副次的評価項目】

なし

6. 研究対象者の選定方法

6.1. 選択基準

CONVO-GC-1 試験で登録した全症例。

対象症例は CONVO-GC-1 試験に準ずる。

具体的には研究対象期間で参加施設で実施された Stage IV 胃癌患者で、化学療法が奏功し治癒切除 (RO) が見込めると判断され手術を行った全症例。

6.2. 除外基準

なし。CONVO-GC-1 試験で集積した全症例を対象とする。

7. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は CONVO-GC-1 試験で集積した症例のサブグループ解析であり、対象症例は CONVO-GC-1 試験で集積した全症例とする。後ろ向き観察研究のサブグループ解析であり全例を検討対象とする。

7.1. 目標症例数とその設定根拠

CONVO-GC-1 試験¹³⁾で集積された 1902 例全症例を対象とする。これらは後ろ向き観察研究のサブグループ解析であり設定根拠は持たない。

7.2. 統計解析方法

生存期間：Kaplan-Meier 法を適用し、転移、再発診断から Conversion therapy を含む全治療期間の生存期間と無再発生存期間、およびそれらの 95%信頼区間を推定する。
化学療法後に手術を追加すべき患者背景因子（化学療法レジメン、化学療法施行期間、転移部位、転移個数など）を検討する。

8. インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は、新たに試料を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

9. 個人情報等の取扱い

本研究は、CONVO-GC-1 試験で集積し保管された匿名化したデータのみを扱うため、個人情報は取り扱わない。

10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は、日常診療で得たデータを用いる観察研究であるため、研究対象者の経済上の利益はない。

10.1. 予想される利益

本研究は、日常診療で得たデータを用いる観察研究であるため、研究対象者の経済上の利益はない。

10.2. 予測されるリスクと不利益

本研究は、日常診療で得たデータを用いる観察研究であるため、本研究に参加することによる負担やリスクは生じない。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

本研究の実施のために匿名化され取得した研究関連情報については、研究責任者の所属する研究室内の外部から切り離されたコンピュータのハードディスク内に保存する。情報を取扱う研究者は、研究情報を取扱うコンピュータをパスワード管理し、情報の紛失・遺漏等を防止する。また、同意の撤回（中止の申し出）があったデータ等については、登録時から、すべてのデータを破棄する。

本研究で使用する匿名化データは解析を担当する主要施設で共有する。保管・管理方法は本学に準ずる。

本研究終了後において、本研究で得られた研究対象者の試料及び研究等の実施に係わるデータ等を他の研究において使用することはない。研究終了後、岐阜大学の定める保存期間により、試料は原則論文発表後5年、研究等の実施に係わるデータ等は論文発表後10年は保存し、岐阜大学の規則に則り廃棄する。

12. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは、研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかにその旨を研究機関の長に報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合は、遅滞なくその旨を研究機関の長に報告する。
- (3) 進捗状況等の報告
年1回研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に文書で報告する。
- (4) 研究終了（中止の場合を含む）の報告
研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により研究機関の長に報告する。
- (5) 研究に用いる試料・情報の管理状況
研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長に報告する。

13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等研究に係る利益相反に関する状況

13.1. 研究資金等

本研究は、FACO(Federation of Asian Clinical Oncology)の研究費と岐阜大学腫瘍外科の研究費にて行う。本研究は既存の試料・情報を用いる観察研究であり、研究対象者の費用負担は無い。

13.2. 利益相反

本研究は、FACO(Federation of Asian Clinical Oncology)の研究費と岐阜大学腫瘍外科の研究費にて行う。本研究は利益相反専門委員会においてマネジメントを経ており、研究遂行にあたって、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しない。

13.3. 知的財産

研究者及び研究参加施設に帰属し、研究対象者には生じない。

14. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は国際・国内学会発表及び論文発表を予定している。

15. 研究対象者及びその関係者からの相談・苦情への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

16. 試料・情報の提供

- ① 提供先の機関の名称、提供先の機関の研究責任者の名称等
CONVO-GC-1の参加施設全施設（別添一覧通り）

- ② 提供する試料・情報
CONVO-GC-1 試験ですでに集積され匿名化されたデータを再利用する
- ③ 取得の経緯
CONVO-GC-1 試験ですでに集積され匿名化されたデータを再利用する。
- ④ 提供する試料・情報について
匿名化されたうえで提供する。なお、対応表を提供することはない。
- ⑤ 提供する試料・情報の送付方法について
匿名化されたデータを E メールでやり取りする。
- ⑥ 試料・情報の提供に関する記録の作成時期について
研究期間中、提供元から受領する毎に作成
- ⑦ 提供記録の記録媒体
別紙 1「他の研究機関への試料・情報等の提供に関する記録」の写し
- ⑧ 提供記録の作成者
岐阜大学医学部附属病院 腫瘍外科 安福至
- ⑨ 提供記録の保管場所・保管期間
岐阜大学腫瘍外科研究室内の記録管理用キャビネットに保管し、研究終了後 5 年経過した後破棄する。

【相談窓口】

岐阜大学医学部 腫瘍外科 安福至
〒501-1194
岐阜県岐阜市柳戸1番1
Tel : 058-230-6235
Tel : 058-230-6000 (夜間・休日)

【苦情窓口】

岐阜大学医学系研究科・医学部 研究支援係
〒501-1194
岐阜県岐阜市柳戸1番1
Tel : 058-230-6059
E-mail : rinri@gifu-u.ac.jp

参考文献

1. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
2. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, et al. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994;5:189-90.
3. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-91.
4. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715-20.
5. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000;58:191-7.
6. Sakata Y et al. An early phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1992;27:2028.
7. Shirao K, Shimada Y, Kondo H, et al. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:921-7.
8. Cascinu S, Graziano F, Cardarelli N, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1998;9:307-10.
9. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:319-28.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
11. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. 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;9:215-21.
12. UMIN000004787 P-G. Phase II study or evaluation of volume reduction surgery for Stage IV advanced gastric cancer effectively treated with S-1 based combination chemotherapy.
13. Trashima M et al. International Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy (Adjuvant surgery) for Stage IV Gastric Cancer 1 (CONVO-GC-1). ASCO 2018 annual meeting 2018.
14. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016;19:329-38.
15. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-23.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
17. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.
18. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12.

19. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.