

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
胃がんグループ

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG2301

化学療法が奏効した診断時切除不能 cStage IVB/pStage IV 胃癌に対する
Conversion surgery の意義に関するランダム化比較第Ⅲ相試験
実施計画書 ver. 1.0.1

A randomized controlled trial comparing conversion surgery with palliative
chemotherapy in patients with initially unresectable cStage IVB/pStage IV advanced
gastric cancer who presented remarkable response to chemotherapy

略称: Conversion study

グループ代表者: 吉川 貴己

国立がん研究センター中央病院 胃外科

研究代表者(研究代表医師): 吉川 貴己

国立がん研究センター中央病院 胃外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究事務局: 安福 至

岐阜大学医学部附属病院 消化器外科

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1

研究事務局: 高橋 直樹

埼玉県立がんセンター 消化器内科

〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 780

2023年4月17日

JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC2301)

2024年4月13日

ver. 1.0.0 JCOG プロトコル審査委員会 承認

2024年6月20日

ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長 確認

2024年7月9日

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認

0. 概要

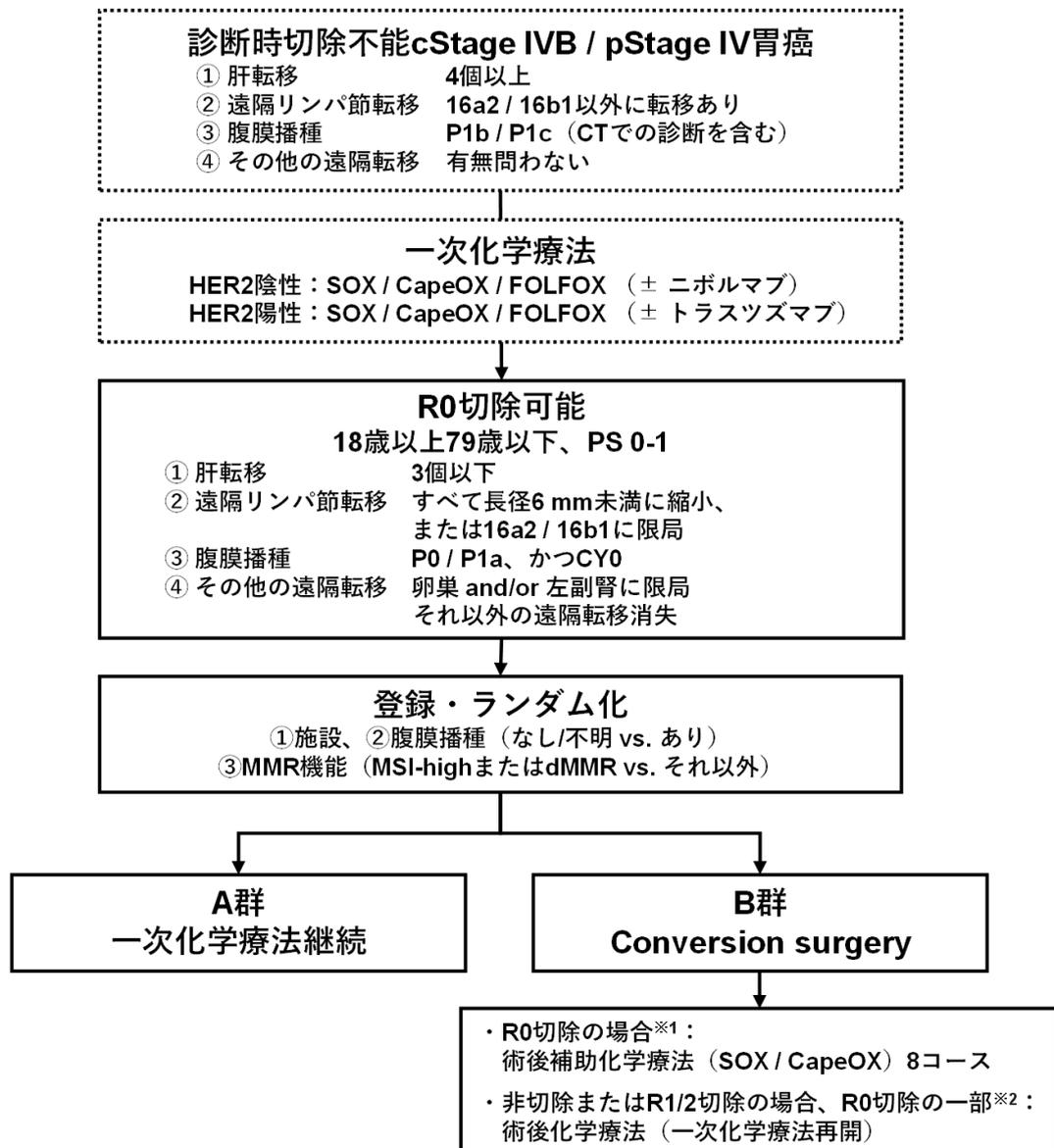
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「化学療法が奏効した診断時切除不能 cStage IVB/pStage IV 胃癌に対する Conversion surgery の意義に関するランダム化比較第 III 相試験」

平易な研究名称:「診断時に高度な遠隔転移を有する Stage IV 胃癌で化学療法が奏効した患者さんに対する手術の有効性を検証する第 III 相試験」

0.1. シェーマ



※1 術後補助化学療法開始前のCTで測定不能病変の増悪や新規病変の出現を認めた例を除く

※2 R0切除が得られたが術後補助化学療法開始前のCTで測定不能病変の増悪や新規病変の出現を認めた例

0.2. 目的

初回診断時に切除不能と判断された、①4 個以上の多発肝転移、②大動脈周囲リンパ節 16a2/b1 以外の遠隔リンパ節転移、③胃の近傍に限局しない腹膜播種の 1 つ以上を有する cStage IVB/pStage IV 胃癌のうち、一次化学療法が奏効してこれらの遠隔転移巣が消失または限局化し R0 切除可能となった患者を対象として、標準治療である一次化学療法の継続に対して、胃切除を含む手術療法 (conversion surgery) が優れていることをランダム化比較試験にて検証する。

Primary endpoint 全生存期間

Secondary endpoints 無イベント生存期間、

無増悪生存期間(A群、B群の非切除またはR1/2切除例、R0切除例の一部^{※1})、
無再発生存期間(B群のR0切除例^{※2})、
組織学的奏効割合(B群)、R0切除割合(B群)、
化学療法の時点毎の継続割合、用量強度、有害事象発生割合

※1 R0切除が得られたが術後補助化学療法開始前のCTで測定不能病変の増悪や新規病変の出現を認めた例

※2 術後補助化学療法開始前のCTで測定不能病変の増悪や新規病変の出現を認めた例を除く

0.3. 対象

※ 患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

- 1) 原発巣からの内視鏡生検で組織学的に胃癌(組織型分類の一般型のいずれか、あるいはリンパ球浸潤癌)であることが確認されている。
- 2) 一次化学療法前の内視鏡検査で食道浸潤がない、または3 cm以内である。
- 3) 一次化学療法前に以下の①～③の遠隔転移の所見を1つ以上認め、cStage IVBまたはpStage IVと診断されている。なお、他部位の遠隔転移の有無は問わない。

① 切除不能な肝転移: Gd-EOB 造影MRI^{※1}で、4個以上の肝転移を認める。肝転移の大きさは問わない。

② 切除不能な遠隔リンパ節転移: 胸腹部骨盤造影CT^{※2}で、領域リンパ節とNo. 16a2/16b1の大動脈周囲リンパ節以外のリンパ節転移^{※3}を認める。

③ 切除不能な腹膜播種: 以下のa)～c)の1つ以上を満たす。

a) 腹部骨盤造影CT^{※4}で、腹膜播種結節、または腹膜播種が原因と考えられる以下の所見を1つ以上認める。

- ・ 骨盤腔を超える腹水
- ・ 水腎症
- ・ 腹膜脂肪組織濃度上昇
- ・ 腸管壁肥厚

b) 大腸CT検査(CT colonography)または消化管造影検査で、小腸または大腸に腸管狭窄もしくは腸管壁の変形所見を認める。

c) 腹腔鏡や開腹手術の所見でP1bまたはP1cに該当する腹膜播種結節を認める(3.4.3参照)。ただし、腹膜播種結節の組織学的な診断の有無は問わない。

※1 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影が施行できない場合には、単純MRIを許容する。

※2 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影が施行できない場合には、単純CTを許容する。頸部CTの有無は問わない。

※3 最大径(長径)10 mm以上のリンパ節が存在するもの。長径10 mm未満のリンパ節であってもFDG-PET/CTでFDGの異常集積があれば、リンパ節転移陽性と判断する。

※4 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影が施行できない場合には、単純CTを許容する。

- 4) 一次化学療法としてSOX療法、CapeOX療法、FOLFOX療法のいずれかが行われている。HER2陰性の場合のニボルマブの併用、HER2陽性の場合のトラスツズマブの併用の有無は問わない。経口摂取状況の変化や有害事象などの理由による、SOX療法、CapeOX療法、FOLFOX療法のうちいずれかへのレジメン変更や薬剤数の減少は許容する。なお、これらのレジメンの変更や薬剤数減少は一次化学療法の継続と扱う(二次化学療法への移行とはしない)。

- 5) 二次化学療法以降の全身薬物療法が行われていない。

- 6) 原発巣と領域リンパ節、および一次化学療法前に認められた遠隔転移が、登録前最新の画像所見で増大がなく、新たな遠隔転移がない。

- 7) 一次化学療法開始後、登録前の審査腹腔鏡または開腹手術の所見でP0もしくはP1a^{※5}、かつ腹腔洗浄細胞診でCY0が確認されている。P1aの腹膜播種を認める場合には、遺残なく切除可能であると判断される。ただし、以下の①、②のいずれかを満たす場合は、腹腔内観察による腹膜播種と腹腔洗浄細胞診

の CY0 の確認を必須としないが、腹腔洗浄細胞診の術中迅速病理診断が困難な場合には、登録前の腹腔洗浄細胞診での CY0 の確認を必須とする。

- ① 一次化学療法前の原発巣壁深達度が T3 以浅である(漿膜浸潤(cT4a)がない)。
 - ② 一次化学療法前の原発巣壁深達度が T4 以深、かつ遠隔転移が肝転移のみである。
 - ※5 一次化学療法開始後、登録前の審査腹腔鏡や開腹手術の所見で、初めて腹膜播種を認めた場合も許容する。
- 8) 一次化学療法前に以下の①～⑤の遠隔転移がある場合、遠隔転移を診断した画像モダリティと同じ最新の検査で、登録前に初めてそれぞれの規準をすべて満たす。
 - ① 肝転移: Gd-EOB 造影 MRI で、残存している肝転移が 3 個以下で、手術により遺残なく切除可能であると判断される。肝切除術式は問わないが、インドシアニングリーン(ICG)試験を行い、幕内規準に則り肝切除可能か判断する。
 - ② 遠隔リンパ節転移: 一次化学療法前に転移陽性であった遠隔リンパ節が、すべて長径 6 mm 未満に縮小している。一次化学療法前の FDG-PET/CT で FDG 異常集積があり転移陽性と判断した場合は、6 mm 未満かつ FDG 異常集積を認めない。ただし、No. 16a2/b1 の大動脈周囲リンパ節は、長径 6 mm 以上であっても、一次化学療法開始前と比較して増大がなく、遺残なく切除可能であると判断される場合は許容する。
 - ③ 卵巣転移: 遺残なく切除可能であると判断される。片側か両側かは問わない。
 - ④ 副腎転移: 左副腎転移が遺残なく切除可能であると判断される。右副腎転移が残存している場合は許容しない。
 - ⑤ 腹膜播種、肝転移、遠隔リンパ節転移、卵巣転移、副腎転移以外の遠隔転移: 一次化学療法前に認められた遠隔転移がすべて消失している。
 - 9) 登録前の遠隔転移についての規準 6)～8)をすべて満たすことを確認した最後の検査^{※6}実施日から 28 日以内である。

※6 画像検査以外の、ICG 試験や、審査腹腔鏡および開腹による腹腔内観察を含む。
 - 10) ミスマッチ修復(MMR)遺伝子機能検査が実施されている。検査方法は PCR 法や NGS 法による MSI 検査、免疫染色法のいずれも許容する。
 - 11) 原発巣と領域リンパ節、および残存している遠隔転移巣が、左右胸腔アプローチ法による食道切除、臍頭十二指腸切除、左上腹部内臓全摘、Appleby 手術を行わなくても遺残なく切除可能と判断される。
 - 12) 原発巣と領域リンパ節、および遠隔転移巣に対して内視鏡的切除、手術、放射線治療のいずれも行われていない。ただし、消化管通過障害に対するバイパス手術は許容する。
 - 13) 十分な経口摂取が可能である。
 - 14) 残胃癌でない。
 - 15) 再発胃癌でない。
 - 16) 他のがん種に対する治療も含めて上腹部への放射線治療の既往がない。
 - 17) 5 年以内に他のがん種に対する治療も含めて薬物療法(内分泌療法、化学療法、分子標的療法、免疫療法)の既往がない。
 - 18) 登録日の年齢が 18 歳以上 79 歳以下である。
 - 19) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
 - 20) 登録前 28 日以内の最新の検査値(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,200/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑦ クレアチンクリアランス* $\geq 40 \text{ mL/min}$

*Cockcroft-Gault 式による推定値で 40 mL/min/body 以上であること。推定値で 40 mL/min/body 未満の場合、実測値で 40 mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする(クレアチンクリアランス値は必ず診療録に記載すること)。

Cockcroft-Gault 式

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$

21) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群: 一次化学療法 of 継続

- 1) HER2 陰性の場合 (以下のいずれか)
 - SOX ± ニボルマブ
 - CapeOX ± ニボルマブ
 - FOLFOX ± ニボルマブ
- 2) HER2 陽性の場合 (以下のいずれか)
 - SOX ± トラスツズマブ
 - CapeOX ± トラスツズマブ
 - FOLFOX ± トラスツズマブ

B 群: 手術療法 (conversion surgery) + 術後補助化学療法 / 術後化学療法

- 1) Conversion surgery (開腹手術)
- 2) R0 切除の場合*: 術後補助化学療法 6 か月 (以下のいずれか)
 - ※ R0 切除が得られたが術後補助化学療法開始前の CT で測定不能病変の増悪や新規病変の出現を認めた場合を除く
 - SOX
 - CapeOX
- 3) 非切除または R1/2 切除の場合、R0 切除例の一部*: 術後化学療法 (一次化学療法の再開)
 - ※ R0 切除が得られたが術後補助化学療法開始前の CT で測定不能病変の増悪や新規病変の出現を認めた場合
 - ① HER2 陰性の場合 (以下のいずれか)
 - SOX ± ニボルマブ
 - CapeOX ± ニボルマブ
 - FOLFOX ± ニボルマブ
 - ② HER2 陽性の場合 (以下のいずれか)
 - SOX ± トラスツズマブ
 - CapeOX ± トラスツズマブ
 - FOLFOX ± トラスツズマブ

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 126 人

予定登録期間: 5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 9 年

臨床研究の開始予定日 2024 年 7 月 15 日

臨床研究の終了予定日 2033 年 7 月 14 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局 (表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など: JCOG データセンター (16.12)

疾病等 (有害事象) 報告: JCOG 運営事務局 / JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 (16.9.)