

201438036A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

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

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 大橋 学

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、公益財団法人がん研究会が実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

目 次

- I. 委託業務成果報告（総括・業務項目） ----- 1
 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
 業務主任者 大橋 学 公益財団法人がん研究会有明病院
- II. 学会等発表実績 ----- 5
- III. 資料： JCOG1302-A プロトコール
- IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括・業務項目）

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

業務主任者 大橋 学 公益財団法人がん研究会有明病院 消化器外科 医長

本研究は多施設共同の臨床試験であり、個々の分担研究者固有の研究はないため、本総括研究報告書がすべてを代表するものとする。

研究要旨： 切除可能な進行胃癌に対し、現在の標準治療である手術＋術後補助化学療法から、術前化学療法（NAC）＋手術±補助化学療法という新治療への転換をはかるための一連の多施設共同臨床試験を展開中である。第一段階として、病理 Stage I 患者の混入を避けつつ高い感度で病理 Stage III 患者を選択できる診断規準を確立する目的で、画像診断妥当性研究（JCOG1302-A）を行った。平成 26 年 11 月に予定通り 1,273 例の集積を終え解析中である。これで決定する診断規準に基づき、第二段階の第 III 相試験を計画、実行する予定である。

業務項目担当責任者・所属機関名及び所属機関における職名

笹子三津留 兵庫医科大学 教授	木村 豊 地方独立行政法人堺市立病院機 構市立堺病院 部長
梨本 篤 新潟県立がんセンター新潟病院 副院長	田村茂行 独立行政法人労働者健康福祉機 構関西労災病院 副院長
深川剛生 独立行政法人国立がん研究セン ター中央病院 医長	平塚正弘 市立伊丹病院 病院長
寺島雅典 静岡県立静岡がんセンター 科 部長	平林直樹 広島市立安佐市民病院 副院長
福島紀雅 山形県立中央病院 副院長	吉川貴己 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 部長
河内保之 新潟県厚生連長岡中央総合病院 部長	山田 誠 岐阜市民病院 部長
伊藤誠二 愛知県がんセンター中央病院 部長	山上裕機 和歌山県立医科大学 教授
川島吉之 埼玉県立がんセンター 部長	

A. 研究目的

切除可能な胃癌に対する治療成績を向上させる目的で、術前化学療法（NAC）の導入を検討する。まず病理 Stage I 患者の混入を最小限に抑えるための術前診断規準を確立し、次にランダム化比較試験へと進む。

B. 研究方法

JCOG 胃がんグループ 54 施設による 2 段階の臨床試験を行う。Step 1 の JCOG 1302-A では、術前の深達度およびリンパ節転移診断を記録し、術後の病理結果と照合する。主評価項目を「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 Stage I 胃癌の割合」とし、これが 5%を下回っていれば Step 2 へ進む。5%以上であれば、病理 Stage I 症例を可及的に排除できる診断規準を新たに設定する。

Step 2 では、この診断規準を満たす胃癌患者を標準治療群、NAC 群、NAC+術後補助化療群の 3 群にランダム割付する第 III 相試験を計画、開始する。

（倫理面への配慮）

研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行った。Step 1 は、疫学研究に関する倫理指定第 3-1「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」に挙げられた項目に合致するため、IRB 承認が得られた施設では患者からの事前の同意は必要としない。

C. 研究結果

JCOG 1302-A 試験では、平成 26 年 11 月までに予定の 1,273 例を集積し、解析中

である。この間、全参加施設による班会議を繰り返し、Step 2 の第 III 相試験のプロトコールを検討した。3 群設定とすること、NAC レジメンとしては S-1+オキサリプラチンを用いることなどを合意した。

D. 考察

わが国の胃癌標準治療に大きな方針転換を導入するための試験であり、化学療法が過剰治療となるような患者が最小限となるよう、慎重に研究を進めている。Step 1 は予定通り症例集積を終えた。Step 2 のプロトコールについても合意が形成されており、計画全体として順調に進んでいる。

E. 結論

NAC を導入するための多施設共同臨床試験のうち、第一段階が順調に症例登録を終えた。

F. 健康危機情報

本研究では該当する危機情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 大橋学、佐野武、布部創也、比企直樹、谷村慎哉、山口俊晴. 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清術. 手術. 68(4): 479-487
2. 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. 37(4):423-432

3. 深川剛生. 画像による胃癌のリンパ節転移診断. 臨床外科. 69(13):1438-1442, 2014
4. 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. 21(7):2340-6, 2014
5. 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. 21:213-219, 2014
6. Yoshikawa T, Rino Y, Yukawa N, Oshima T, Tsuburaya A, Masuda M. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: a standing position by comparing with adjuvant chemotherapy. Surgery Today. 44:11-21, 2014
7. 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. 21 Suppl 3: S385-9, 2014
8. Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Konishi M, Yasui H, Terashima M, Goto M, Tanigawa N, Shirao K, Sano T, Sasako M. Survival analysis of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for stage III gastric cancer. Gastric Cancer. 17(2):383-386,

2014

2. 学会発表

1. 高津有紀子、比企直樹、布部創也、大橋学、佐野 武、山口俊晴. 大動脈リンパ節転移を伴う高度進行胃癌に対する術前化学療法+外科切除治療の検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014.4 京都
2. 高津有紀子 比企直樹、布部創也、大橋学、佐野 武、山口敏晴. 大動脈リンパ節転移を伴う高度進行胃癌に対する術前化学療法+外科切除治療の検討. 第 69 回日本消化器外科学会総会. 2014.7 郡山
3. 神谷諭、比企直樹、入野誠之、本多通孝、井田智、辻浦誠浩、速水克、松田達雄、古川陽菜、布部創也、大橋学、佐野武、山口俊晴. 洗浄細胞診陽性胃癌に対する術前化学療法の意義. 第 76 回日本臨床外科学会総会. 2014.11 郡山
4. 藪崎裕、梨本篤、松木淳、會澤雅樹、土屋嘉昭、瀧井康公、中川悟、野村達也、丸山聡. 切除不能胃癌に対する集学的治療の適応と成績. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014.4 京都
5. 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. Stage III 胃癌の治療前病期診断について. 第 100 回日本消化器病学会総会. 2014.4 東京
6. 深川剛生、片井均、森田信司、前田将

- 宏、吉澤奈央. 進行胃癌に対する集学的治療. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014.4 京都
7. Ito S, Sano T, Katayama H, Mizusawa J, Takahari D, Sasako M, Katai H, Tanaka Y, Kinoshita T, Terashima M, Nashimoto A, Yamaue H, Fukushima N, Yamada M, Fujiwara Y, Kimura Y, Azuma T, Yoshimura T. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node (PAN) dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis (ELM): JCOG1002. 2015ASCO-GI. 2015.1 サンプルランシスコ
 8. 田村茂行、谷口 博一、竹野 淳、木村 慶、橋本 直佳、桂 宜輝、賀川 義紀、中平 伸、向坂 英樹、武田 裕、加藤 健志. 進行胃癌に対するMDCTと審査腹腔鏡による術前診断と集学的治療. 第 114 回日本外科学会定期学術集会. 2014.4 京都
 9. 吉川貴己. Optimal period and regimen of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. 第 87 回日本胃癌学会. 2015.3 広島
 10. 坂東悦郎、幕内梨恵、三木友一朗、徳永正則、谷澤豊、川村泰一、絹笠祐介、金本秀行、上坂克彦、寺島雅典. 胃癌における pStage で層別化した cStage と生存転帰との相関—cStage は術前化学療法の症例選択の指標となりうるか?—. 第 100 回日本消化器病学会総会. 2014.4 東京
 11. 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. 本邦から発信する胃癌術前化学療法のエビデンス—JCOG 試験から—. 第 76 回日本臨床外科学会総会. 2014.11 郡山
 12. Honda S, Miki Y, Tanizawa Y, Takagi W, Hirata F, Omori H, Tatsubayashi T, Makuuchi R, Tokunaga M, Bando E, Kawamura T, Nakajima T, Terashima M. Histological evaluation of tumor response in metastatic lymph node after preoperative chemotherapy for gastric cancer. 2015 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2015.1 サンプルランシスコ
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特に予定していない。

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「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」
 機関名 公益財団法人がん研究会有明病院

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
大動脈リンパ節転移を伴う高度進行胃癌に対する術前化学療法+外科切除治療の検討（ポスター）	高津有紀子、比企直樹、布部創也、大橋学、佐野武、山口俊晴	第114回日本外科学会定期学術集会（京都）	2014	国内
大動脈リンパ節転移を伴う高度進行胃癌に対する術前化学療法+外科切除治療の検討（口頭）	高津有紀子 比企直樹、布部創也、大橋学、佐野武、山口敏晴	第69回日本消化器外科学会総会（郡山）	2014	国内
洗浄細胞診陽性胃癌に対する術前化学療法の意義（口頭）	神谷諭、比企直樹、入野誠之、本多通孝、井田智、辻浦誠浩、速水克、松田達雄、古川陽菜、布部創也、大橋学、佐野武、山口俊晴	第76回日本臨床外科学会総会（郡山）	2014	国内
切除不能胃癌に対する集学的治療の適応と成績（口頭）	藪崎裕、梨本篤、松木淳、會澤雅樹、土屋嘉昭、瀧井康公、中川悟、野村達也、丸山聡	第114回日本外科学会定期学術集会（京都）	2014	国内
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（東京）	2014	国内
進行胃癌に対する集学的治療（口頭）	深川剛生、片井均、森田信司、前田将宏、吉澤奈央	第114回日本外科学会定期学術集会（京都）	2014	国内

<p>A phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node (PAN) dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis (ELM): JCOG1002 (ポスター)</p>	<p>Ito S, Sano T, Katayama H, Mizusawa J, Takahari D, Sasako M, Katai H, Tanaka Y, Kinoshita T, Terashima M, Nashimoto A, Yamaue H, Fukushima N, Yamada M, Fujiwara Y, Kimura Y, Azuma T, Yoshimura T</p>	<p>2015 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (サンフランシスコ)</p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>
<p>進行胃癌に対するMDCTと審査腹腔鏡による術前診断と集学的治療 (口頭)</p>	<p>田村茂行、谷口博一、竹野 淳、木村 慶、橋本直佳、桂 宜輝、賀川 義紀、中平伸、向坂 英樹、武田 裕、加藤 健志</p>	<p>第114回日本外科学会定期学術集会 (京都)</p>	<p>2014</p>	<p>国内</p>
<p>Optimal period and regimen of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (口頭)</p>	<p>吉川貴己</p>	<p>第87回日本胃癌学会総会 (広島)</p>	<p>2015</p>	<p>国内</p>
<p>胃癌における pStage で層別化した cStage と生存転帰との相関 - cStage は術前化学療法 of 症例選択の指標となりうるか? - (口頭)</p>	<p>坂東悦郎、幕内梨恵、三木友一朗、徳永正則、谷澤豊、川村泰一、絹笠祐介、金本秀行、上坂克彦、寺島雅典</p>	<p>第100回日本消化器病学会総会 (東京)</p>	<p>2014</p>	<p>国内</p>
<p>本邦から発信する胃癌術前化学療法のエビデンス-JCOG試験から- (口頭)</p>	<p>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</p>	<p>第76回日本臨床外科学会総会 (郡山)</p>	<p>2014</p>	<p>国内</p>
<p>Histological evaluation of tumor response in metastatic lymph node after preoperative chemotherapy for gastric cancer (ポスター)</p>	<p>Hirata F, Omori H, Tsubayashi T, Makuuchi R, Tokunaga M, Bando E, Kawamura T, Nakajima T, Terashima M.</p>	<p>2015 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (サンフランシスコ)</p>	<p>2015</p>	<p>国外</p>

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清術	大橋学、佐野武、布部創也、比企直樹、谷村慎哉、山口俊晴	手術	2014	国内
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—	大橋学、佐野武、陳勁松、布部創也、比企直樹、山口俊晴	消化器外科	2014	国内
画像による胃癌のリンパ節転移診断	深川剛生	臨床外科	2014	国内
Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer.	Okii 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	Annals of Surgical Oncology	2014	国外
Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Early results of the randomized phase II COMPASS trial.	Yoshikawa I, 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	Annals of Surgical Oncology	2014	国外
Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: a standing position by comparing with adjuvant chemotherapy.	Yoshikawa I, Rino Y, Yukawa N, Oshima T, Tsuburaya A, Masuda M	Surgery Today	2014	国外

<p>Accuracy of CT staging of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: cohort evaluation within a randomized phaseII study.</p>	<p>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.</p>	<p>Annals of Surgical Oncology</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>
<p>Survival analysis of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for stage III gastric cancer.</p>	<p>Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Konishi M, Yasui H, Terashima M, Goto M, Tanigawa N, Shirao K, Sano T, Sasako M.</p>	<p>Gastric Cancer</p>	<p>2014</p>	<p>国外</p>

資料： JCOG1302-A プロトコール



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

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

JCOG1302-A

ステージ III 胃癌に対する術前診断の妥当性についての研究
Validity Study to Confirm the Accuracy of Preoperative Imaging Diagnosis
for Stage III Gastric Cancer

略称:PRIMA-GC study

グループ代表者: 笹子 三津留
兵庫医科大学

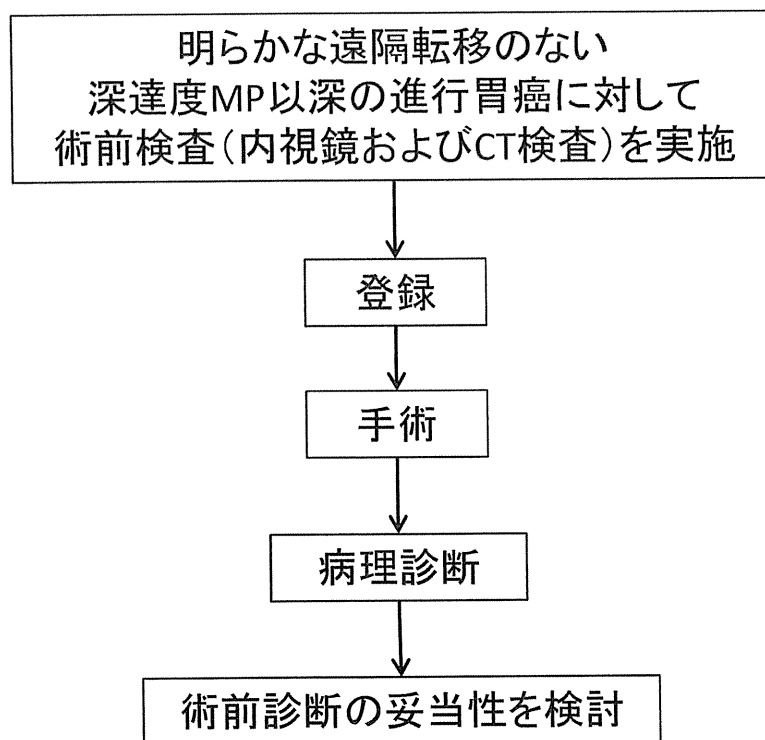
研究代表者 : 片井 均
国立がん研究センター中央病院 消化管腫瘍科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線 2281)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: hkatai@ncc.go.jp

研究事務局 : 深川 剛生
国立がん研究センター中央病院 消化管腫瘍科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線 2281)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: tfukagaw@ncc.go.jp

2013年5月8日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

術前検査(内視鏡あるいはCT)により深達度MP以深と診断された進行胃癌(明らかな遠隔転移のないもの)を対象として、現行の術前診断の正確さを把握し、ステージIII胃癌に対して行う予定である次期第III相試験において、試験治療を術前化学療法とするか術後化学療法とするかを決定する。

Primary endpoint: 術前深達度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。

Secondary endpoints: 術前深達度SS以深という診断規準に対する病理ステージIIIの陽性的中度(PPV)と感度(sensitivity)。術前深達度SS以深と診断された胃癌に含まれる病理ステージII胃癌の割合、術前のリンパ節転移診断に関する陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度

0.3 対象

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌(組織型分類の一般型のいずれか)であることが確認されている。組織型の診断は胃癌取扱い規約第14版に従う。上部内視鏡検査と上腹部造影CTが行われ、その少なくとも一方で主病巣の深達度がMP以深と診断されている。造影剤アレルギー、喘息、腎機能障害(血清クレアチニン値 >1.5 mg/dL)等の理由で造影CTが行えない場合には不適格とする。
- 2) 肉眼的分類が大型3型(上部消化管内視鏡による肉眼診断で腫瘍径が8 cm以上)、あるいは4型(腫瘍径を問わない)のいずれでもない
- 3) 上部消化管内視鏡検査にて、食道浸潤が3 cm以下である。
- 4) 上腹部造影CTにて大動脈周囲リンパ節転移、Bulkyリンパ節(「3.5. Bulkyリンパ節転移」参照)のいずれも認めない。
- 5) 術前診断でステージIVではない。(ステージIV: M1; 領域リンパ節以外のリンパ節、皮膚、肺、骨髄、骨、胸膜、脳、髄膜、副腎、その他。P1; 腹膜転移、H1; 肝転移。上腹部造影CT以外の検査は必須としない)
- 6) 登録前に審査腹腔鏡が行われていない。
- 7) 胃切除術の既往がない(胃切除後の登録は許容しない)。
- 8) 胃癌に対する術前化学療法および上腹部の放射線療法の既往がない。

0.4 検査と治療

- 上部内視鏡検査および上腹部造影 CT (MDCT、4 列以上を推奨) を行う (登録前)。
- CT は、スライス厚 1 mm あるいは 5 mm による撮影を推奨するが、5 mm を越えるスライス厚も許容する (CRF にスライス厚を記載する)。
- 登録後 35 日以内に手術を行う。
- 手術は胃癌治療ガイドライン (第 3 版) に従い、D2 リンパ節郭清を行う。
- 術後の病理診断は胃癌取扱い規約第 14 版に基づいて各施設で行う (病理中央診断は行わない)。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 1,000 人

登録期間: 1 年。病理所見記録提出後は追跡調査を行わない。

総研究期間 1.5 年。

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6 問い合わせ先

適格規準、検査、治療など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入など: JCOG データセンター

目次

0.	概要	1
0.1	シエーマ	1
0.2	目的	1
0.3	対象	1
0.4	検査と治療	2
1.	目的	5
2.	背景と研究計画の根拠	6
2.1	対象	6
2.2	対象に対する標準治療	8
2.3	研究計画設定の根拠	10
2.4	研究デザイン	14
2.5	研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	15
2.6	本研究の意義	15
3.	本研究で用いる規準・定義	16
3.1	解剖学的事項	16
3.2	肉眼的分類	16
3.3	病期分類規準(胃癌取扱い規約第14版)	16
3.4	切除後の評価(胃癌取扱い規約第14版)	18
3.5	Bulky リンパ節転移	18
3.6	リンパ節郭清範囲の定義(胃癌治療ガイドライン 改訂第3版より)	18
4.	患者選択規準	20
5.	登録	21
5.1	登録の手順	21
6.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	22
6.1	登録前56日以内に行う検査	22
6.2	審査腹腔鏡	23
6.3	手術療法	23
6.4	術後病理診断	23
7.	エンドポイントの定義	24
7.1	解析対象集団の定義	24
7.2	エンドポイントの定義	24
8.	統計学的考察	27
8.1	主たる解析と判断規準	27
8.2	予定登録数・登録期間・追跡期間	27
8.3	中間解析と研究の早期中止	28
8.4	Secondary endpoints の解析	28
8.5	最終解析	29
9.	データ収集	30
9.1	記録用紙(Case Report Form : CRF)	30
10.	倫理的事項	31
10.1	患者の保護	31
10.2	インフォームドコンセント	31
10.3	個人情報の保護と患者識別	31
10.4	プロトコルの遵守	32
10.5	医療機関の倫理審査委員会の承認	32
10.6	プロトコルの内容変更について	32
10.7	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	33
10.8	補償について	33
11.	研究組織	34
11.1	本研究の主たる研究班	34
11.2	JCOG(Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)	34
11.3	JCOG 代表者	34

11.4	研究グループとグループ代表者.....	34
11.5	研究代表者.....	34
11.6	研究事務局.....	35
11.7	参加施設.....	35
11.8	JCOG プロトコール審査委員会.....	36
11.9	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	37
11.10	データセンター/運営事務局.....	37
11.11	プロトコール作成.....	37
12.	参考文献.....	38

1. 目的

術前検査(内視鏡あるいは CT)により深達度 MP 以深と診断された進行胃癌(明らかな遠隔転移のないもの)を対象として、現行の術前診断の正確さを把握し、ステージ III 胃癌に対して行う予定である次期第 III 相試験において、試験治療を術前化学療法とするか術後化学療法とするかを決定する。

Primary endpoint: 術前深達度 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。

Secondary endpoints: 術前深達度 SS 以深という診断規準に対する病理ステージ III の陽性的中度(PPV)と感度(sensitivity)。術前深達度 SS 以深と診断された胃癌に含まれる病理ステージ II 胃癌の割合、術前のリンパ節転移診断に関する陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度

2. 背景と研究計画の根拠

2.1 対象

2.1.1 疫学

胃がんの死亡数は年間約 5 万人(全がん死数 34 万人の約 1/7)であり、悪性新生物による死因の第 2 位であるが、その死亡率(対人口 10 万人)は男女それぞれ 53.9、33.2(1980 年)、53.4、26.7(2009 年)と減少傾向にある¹。一方、我が国の罹患率(対人口 10 万人)は高く、1980 年には男女それぞれ 86.9、49.4 であったのが、2005 年にはそれぞれ、128.5、56.6 と上昇し男性では第 1 位、女性では乳がんについて第 2 位となっている²。また、世界的にみると胃がんの 2008 年の罹患数及び死亡数は、それぞれ 99 万人と 74 万人と推定され、先進国では減少傾向にあるものの、悪性新生物中では罹患数では第 4 位、死亡数では肺がんについて第 2 位である³。

2.1.2 臨床病理

胃癌取扱い規約第 14 版⁴では、胃癌の大部分を占める腺癌を一般型とし、腺癌以外のものを特殊型に分類している。臨床病理学的には、一般型をさらに分化型癌(intestinal type)と未分化癌(diffuse type)に分ける分類法が用いられている。一般に分化型癌は腺管形成の良好な癌で膨張性の発育を示し、肉眼形態は境界明瞭な限局型が多く、進行すると血行性の肝転移が多い。また比較的高齢者に多い。一方、未分化型癌は腺管形成に乏しくびまん性に浸潤する癌とされ肉眼的に境界不明瞭なものも多く、リンパ行性転移や腹膜播種が多くみられる。分化型癌に比べて若年者の割合が高い。組織型別の予後は高分化型管状腺癌、印環細胞癌で 5 年生存割合 80%程度とやや良好との報告があるが、その他の組織型でも 60%前後⁵で、組織型による大きな差はない。また、標準治療も内視鏡的粘膜切除術(EMR: Endoscopic Mucosal Resection)/内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD: Endoscopic Submucosal Dissection)の適応を除いて、組織型による差はない。

2.1.3 ステージ別の標準治療と予後の概略

胃癌のステージ分類は主に深達度を示す T 分類と、リンパ節転移の程度を示す N 分類の組み合わせによって決まる。胃癌取扱い規約第 13 版⁶では深達度は T1(M: 粘膜層、SM: 粘膜下層)、T2(MP: 固有筋層、SS: 漿膜下組織)、T3(SE: 漿膜浸潤あり)、T4(SI: 他臓器浸潤)に分類され、N 分類はリンパ節転移の有無とその位置によって N0(リンパ節転移がない)、N1(1 群までのリンパ節転移)、N2(2 群まで)、N3(3 群まで)と分類された。2010 年 3 月に胃癌取扱い規約第 14 版が公表された。大きな変更点としては、従来 UICC 分類と乖離のあった T 分類、N 分類について、UICC 分類の第 7 版と同じ規準を採用した点である。すなわち、T 分類は亜分類(T3 が SS、T4a が SE など)が追加され、N 分類についてはこれまでの解剖学的群分類から転移個数による分類へと変更になった。

胃癌取扱い規約の改訂に合わせ、ガイドラインも役割を明確にすべく大幅な変更が行われた。最大のポイントは、これまで胃癌取扱い規約に書かれていた治療に関する記載(郭清すべきリンパ節の範囲など)が、ガイドラインに移行したことである。第 13 版では、リンパ節の解剖学的な位置に基づいた群分類(N1-3)に対応して郭清範囲(D1-3)が規定されていたが、第 14 版では解剖学的 N 分類が廃止されたため、術式に依存する形で郭清されるべき郭清範囲が定められている(D1/D1+/D2)。D2 を超える拡大リンパ節郭清は非定型手術に分類され、例えば No.16 リンパ節郭清を行った場合には、「D2+No.16」と表記することとなった。

日本胃癌学会によって 2004 年に作成された胃癌治療ガイドライン(医師用第 2 版)⁷によると、胃癌に対する定型手術(D2 郭清)後の 5 年生存割合は病理ステージ毎に IA 期 93.4%、IB 期 87.0%、II 期 68.3%、IIIA 期 50.1%、IIIB 期 30.8%、IV 期 16.6%と報告されている(規約第 13 版による病理ステージ)。

表 2.1.3.a 胃癌取扱い規約第 13 版によるステージ分類

	N0	N1	N2	N3
T1(M-SM)	IA	IB	II	IV
T2(MP-SS)	IB	II	IIIA	IV
T3(SE)	II	IIIA	IIIB	IV
T4(SI)	IIIA	IIIB	IV	IV
H1,P1,CY1,M1(Tに無関係)	IV	IV	IV	IV

表 2.1.3.b 胃癌取扱い規約第 14 版によるステージ分類

	N0	N1(1-2 個)	N2(3-6 個)	N3(7 個以上)
T1a-M, T1b-SM	IA	IB	IIA	IIB
T2-MP	IB	IIA	IIB	IIIA
T3-SS	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a-SE	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b-SI	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
T/Nにかかわらず M1	IV	IV	IV	IV

1) ステージ I 胃癌

臨床診断で、2cm 以下、ul(-)の分化型胃癌は内視鏡切除の適応であるが、それ以外はリンパ節郭清を伴う胃切除手術を行う。リンパ節郭清の範囲は臨床ステージ IA の場合 D1 あるいは D1+、臨床ステージ IB の場合 D2 を行う。病理ステージ I 胃癌に対して術後補助療法は行わない。内視鏡治療の適応拡大については、JCOG0607「早期胃癌における内視鏡的粘膜切除術の適応拡大に対する第 II 相試験」および JCOG1009/1010「未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第 II 相試験」で検証中である。

2) ステージ II 胃癌

臨床ステージ II 期に対しては D2 リンパ節郭清を伴う胃切除手術(定型手術)を行う。後述する ACTS-GC 試験の結果、胃癌取扱い規約第 13 版による病理ステージ II/III(T1 を除く)に対しては、S-1 の 1 年間内服による術後補助療法が標準治療となった。これを胃癌取扱い規約第 14 版に適用して、T3(SS)N0(IIA)以外の病理ステージ II に術後補助療法が行われる。術後補助療法は手術からの回復を待って、術後 6 週間以内に S-1 投与を開始する。S-1 の標準投与量は 80 mg/m²/日で、これを 4 週間投与 2 週間休薬を 1 コースとして、術後 1 年間継続する。

3) ステージ III 胃癌

臨床ステージ III 期に対しては D2 リンパ節郭清を伴う胃切除手術(定型手術)を行う。T4b(SI)の場合は浸潤臓器の合併切除を加える。病理ステージ III 胃癌はすべて S-1 による術後補助療法の適応である。

4) ステージ IV 胃癌

症例に応じて化学療法・放射線治療・緩和手術・対症療法が行われる。減量手術の意義については JCOG0705(治癒切除不能の肝転移(H1)、腹膜播種(P1)、No.16a1/b2 大動脈周囲リンパ節転移(M1)のいずれかひとつを有する臨床ステージ IV 胃癌患者に対する、S-1+シスプラチンによる化学療法単独群と、D1 胃切除と S-1+シスプラチンによる胃切除+術後化学療法群のランダム化比較試験)が行われている。

2.1.4 再発/増悪形式

根治切除された胃癌にて想定される再発/増悪形式は、JCOG9206-1「漿膜浸潤陰性例に対する MFC+5-FU 補助化学療法の有用性に関する研究」、JCOG9206-2「漿膜浸潤陽性例に対する CDDP、5FU、UFT 併用補助化学療法の有用性に関する研究」の手術単独例において、腹膜転移が 37%、肝転移が 16%、リンパ節再発が 14.8%、局所再発が 7.4%であった⁸⁾。再発の頻度は術後増加し続け、術後 24 か月がピークとなる。術後 42 か月以降の再発はきわめて稀である¹⁰⁾。

2.1.5 予後因子/予測因子

胃癌の予後に影響を与える因子としては、Maruyama らが予後因子の retrospective な多変量解析による検討を行い、遠隔転移、深達度、リンパ節転移が最も重要なものと報告している¹¹⁾。また、岡島らの行った多変量解析では、胃壁深達度、リンパ節転移、年齢、肝・腹膜転移などが重要な予後因子として報告された¹²⁾。岡島らの報告した死亡に関するハザード比を表 2.1.5. に示す。