

表 2.1.5.胃癌の予後因子

	予後因子	ハザード比
胃壁深達度	粘膜癌に対して粘膜下組織	1.48
	粘膜癌に対して漿膜下組織	2.41
	粘膜癌に対して漿膜	4.10
	粘膜癌に対して他臓器浸潤	4.62
リンパ節転移(第12版)	N0に対してN1	1.36
	N0に対してN2	2.18
	N0に対してN3/N4	3.63
年齢	49歳以下に対して50-59歳	1.16
	49歳以下に対して60-69歳	1.72
	49歳以下に対して70歳以上	2.07
肝・腹膜転移	肝・腹膜転移なしに対してあり	1.91

2.1.6 対象集団選択の根拠

後述するように、JCOG 胃がんグループでは、臨床ステージ III 胃癌に対する術前化学療法と手術のランダム化比較試験を計画している。本附随研究は、ランダム化比較試験(RCT)の前段階として、各施設で行われている術前診断の正確性を検討し、術前診断により対象を絞り込むことの妥当性を検証するものである。

現在の病理ステージ III 胃癌に対する標準治療は手術とそれに引き続くS-1による術後補助化学療法であり、「ステージ III である」との診断は、術後の病理ステージにより行われる。しかし、「ステージ III 胃癌」に対して術前化学療法の試験を行うには、治療前の臨床ステージに基づいて適格規準を定める必要があるが、術前診断の臨床ステージによって、真に「ステージ III である」患者を十分正確に選択できるかどうかは不明である。

そこで、本研究では、日常診療として術前治療なしで胃切除手術を受けた患者の術前臨床ステージと術後病理ステージを対比し、術後病理ステージに対する術前臨床ステージの陽性的中度(臨床ステージ III と診断された患者のうち病理ステージ III である患者の割合)や感度(病理ステージ III である患者のうち、臨床ステージ III であった患者の割合)を検討することとした。感度の算出のためには病理ステージ III となりうる臨床ステージの患者を対象に含める必要があり、表 2.1.6.からわかるようにステージ III となり得るのは、深達度では MP、SS、SE、SI であり、リンパ節転移では N0~N3 のすべてである。

以上より、本研究の対象は、臨床診断が深達度 MP 以深の患者とした。

なお、術前診断の深達度が M、SM であっても、術後病理診断の深達度が MP 以深で病理ステージ III となることもあるが、国立がん研究センター中央病院の 2009 年のデータでは、術前診断が T1(M、SM)の患者のうち病理ステージ III だったのは 250 例中 3 例と少なく、病理ステージ III の感度にはほとんど影響しないと考えられる。この傾向は他の施設でも同様と考えられるので、今回の研究には術前診断深達度 T1(M、SM)の患者は含めなかった。

表 2.1.6. 胃癌取扱い規約第 14 版によるステージ分類 (網掛けの範囲がステージ III)

	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

2.2 対象に対する標準治療

2.2.1 外科的切除

日本胃癌学会の胃癌治療ガイドライン(医師用第 3 版)によると、臨床ステージ III 胃癌に対する標準治療は、胃の 2/3 以上の切除と D2 郭清(定型手術)とされている。N0-2(群分類)と診断された場合に予防的な D3 郭清を行うべきか否かについては、RCT である JCOG9501(大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的意義に関する研究)によって検討された¹³。D3 郭清群は D2 郭清群に比べて、手術時間の中央値は 63 分長く(P < 0.001)、出血量の中央値は 230mL 多かった(P < 0.001)が、縫合不全(D2: 2.3%、D3: 1.9%)、膵液瘻(D2: 5.3%、D3: 6.2%)、腹腔内膿瘍(D2: 5.3%、D3: 5.8%)といった主要な合併症の発生割合は両群で同程度であった。一方、生存期間に関しては D2 郭清

群(n=263)の5年生存割合が69.2%であるのに対し、D3 郭清群(n=260)は70.3%と差がなかった(P=0.85)ことから、予防的 D3 郭清の臨床的意義は否定された。また、単施設試験ではあるが、台湾で D1 郭清と D2 郭清(胃癌取扱い規約第 12 版の D3 郭清)とを比較する RCT が実施され、D1 郭清群(n=110)の5年生存割合が53.6%であるのに対し、D2 郭清群(n=111)は59.5%と統計学的有意差(P=0.041)をもって D2 郭清群の全生存期間が良好であった¹⁴。これらの結果から、胃癌罹患率の高い我が国や韓国、台湾といった東アジアにおいての標準的リンパ節郭清は D2 とされている。一方、胃癌罹患率の低いオランダ(Dutch trial)や英国でも D1 郭清と D2 郭清とを比較する2つの多施設共同 RCT が行われたが、両試験ともに全生存期間において D1 郭清群に対する D2 郭清群の優越性が証明されなかったため、欧米では D1 郭清が胃癌の標準的リンパ節郭清とされている。しかし Dutch trial の15年観察期間を経た最終レポートでは D2 の優位性が示され¹⁵、欧州でも D2 郭清が標準治療とみなされるようになった。

2.2.2 術後補助化学療法

治療切除後の補助療法については、大鵬薬品工業株式会社の市販後臨床試験である TS-1 胃癌術後補助化学療法比較試験(Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer; ACTS-GC)¹⁶において病理ステージ II ~ III B(pT1 を除く。胃癌取扱い規約第 13 版)の胃癌患者に対する術後補助化学療法の意義が検討された。登録終了後に行われた第 1 回中間解析において、手術単独群(n=530)の3年生存割合が70.1%であったのに対して TS-1 補助化学療法群(n=529)が80.1%であり、全生存期間のハザード比は0.68(95%CI, 0.52-0.87、両側 P=0.003)で、多重性を調整しても有意に TS-1 補助化学療法群が優れたことから結果の早期公表が行われた。安全性についても、TS-1 補助化学療法群で Grade 3 以上の血液毒性を認めた割合はいずれも2%以下であり、Grade 3 以上の非血液毒性は食欲不振6.0%、嘔気3.7%、下痢3.1%といずれも低頻度であった。以上の結果より、病理ステージ II ~ III B(pT1 を除く)の胃癌患者に対しては術後に TS-1 を1年間内服することが我が国の標準治療となった。2010年3月に胃癌取扱い規約が改訂され(第14版)、それに伴い同10月に胃癌治療ガイドラインも第3版に改訂されたが、T1 と T3(SS)N0 を除く病理ステージ II/III が補助療法の対象となっている。

なお、JCOG 胃がんグループでは、2012年より病理ステージ II 胃癌に対して S-1 の半年間投与と1年間投与を比較するランダム化比較試験(JCOG1104)を開始し、現在患者登録中である。

2.2.3 術前化学療法(JCOG 胃がんグループにおける治療開発)

JCOG 胃がんグループでは、これまで①大型3型/4型胃癌、および②高度リンパ節転移例に対して術前化学療法の治療開発を行ってきており、このうち②高度リンパ節転移例に対しては術前化学療法がみなし標準となっている。

根治手術可能な進行胃癌に対してまず化学療法を行い、その後根治手術を行うという考え自体は1990年代から存在していた。欧州では MAGIC trial¹⁷の結果、進行胃癌に対して術前・術後化学療法が、米国では INT0116 試験¹⁸の結果、術後補助放射線療法が既に標準治療とみなされている。しかし、欧米と日本では手術手技が異なること(D2 郭清が欧米では必ずしも行われていない)、手術単独群の生存期間が短いこと、使用薬剤が異なること、などの理由で欧米の臨床試験の結果をそのまま日本に導入することはできないと考えられている。そのため、JCOG 胃がんグループでは、通常の進行胃癌に対する術前化学療法の意義を検討する以前に、進行胃癌の中で特に予後が悪い特殊な2つのグループ(①大型3型/4型胃癌、②高度リンパ節転移例)に対して術前化学療法の効果を検討する臨床試験を行ってきた。

① 大型3/4型胃癌

JCOG0002-DI: 4型胃癌に対する S-1 単剤術前化学療法の第 II 相試験である。Primary endpoint である2年生存割合は59%で、ヒストリカルコントロールよりは良好であったものの期待された2年生存割合60%には達しなかった¹⁹。

JCOG0210: 大型3/4型に対する S-1+CDDP 術前化学療法の第 II 相試験である。JCOG0002-DI の結果を受け、治療効果の上乗せが期待できる S-1+CDDP 術前化学療法を評価し、72%と高い治療完遂割合が得られた。この結果をもって JCOG0501 が計画された。

JCOG0501: 大型3/4型に対する S-1+CDDP 術前化学療法のランダム化比較第 III 相試験であり、現在患者登録中である。

② 高度リンパ節転移例(術前診断 Bulky リンパ節転移陽性、No.16a2/16b1 大動脈リンパ節転移陽性)

JCOG0001: 高度リンパ節転移例に対するイリノテカン+CDDP 術前化学療法の第 II 相試験である。旧 JCOG 消化器がん内科グループで行われていた切除不能再発胃癌に対する臨床試験ではイリノテカン+CDDP 群の有害事象は軽度だったため、術前化学療法としてのイリノテカン+CDDP 療法の有用性が検討されたが、55例を登録した段階で治療関連死(TRD: Treatment-related death)が3例(5.5%)となり試験は中止された²⁰。

JCOG0405: 高度リンパ節転移例に対する S-1+CDDP 術前化学療法の第 II 相試験である。TRD なく安全に施行され、奏効割合が64.7%、根治切除割合82.4%と設定した閾値を上回った。3年生存割合も58.5%と予想を遙

かに超えて良好であり、現在 JCOG 胃がんグループでは S-1+CDDP による術前化学療法が高度リンパ節転移例に対するみなし標準となっている。

JCOG1002: 高度リンパ節転移例に対するドセタキセル+S-1+CDDP 術前化学療法の第 II 相試験であり、現在患者登録中である。

2.3 研究計画設定の根拠

2.3.1 ステージ III 胃癌に対する今後の治療開発の展望

病理ステージ III 胃癌に対する標準治療は手術とそれに引き続く S-1 による術後補助療法の 1 年間投与であり、「ステージ III」の診断は術後の病理ステージにより行われる。ACTS-GC 試験の結果によれば、S-1 実施群での 5 年生存割合は、胃癌取扱い規約第 13 版の病理ステージ IIIA で 67.1%、病理ステージ IIIB で 50.2%であった。また、手術単独群に対する S-1 実施群のハザード比(HR)は、病理ステージ II で 0.509 (95%CI, 0.338-0.765)に対し、病理ステージ IIIA で 0.708 (95%CI, 0.510-0.983)、病理ステージ IIIB で 0.791 (95%CI, 0.520-1.205)であり、進行するほど治療効果が低くなることが示唆された。このため、更なる予後改善を目指し、より高い有効性が期待されるレジメンによる術前または術後補助化学療法が模索されている。

現在は標準治療が術後補助化学療法であるため、術後の病理ステージにより治療法の選択が行われているが、術前補助化学療法を臨床ステージ III 胃癌に対しても導入するのであれば、臨床ステージの診断と病理ステージの診断が一定の精度で一致する必要がある。本研究により臨床ステージの診断がある程度正確に病理ステージを予測することが示されれば「術前」化学療法は有力な試験治療の候補となりうるが、反対に臨床ステージの診断の精度が高くないことが示されれば、「術後」補助化学療法の強化が適切であると言える。

現在想定されている試験治療の候補を以下に挙げる。

1) 術前化学療法

① 術前 S-1+CDDP(術前 CS)療法

進行・再発胃癌初回治療例を対象に、S-1 単独療法群と S-1+CDDP (CS) 療法群を比較するランダム化比較第 III 相試験 (SPIRITS trial) が行われ、S-1 単独療法群 (Median Survival Time, MST: 11.0 か月) に対する CS 群 (MST: 13.0 か月) の全生存期間での優越性が統計学的有意差をもって証明された²¹。JCOG 胃がんグループにおいても、大型 3 型・4 型胃がんを対象とした術前補助化学療法の第 II 相試験である JCOG0210、第 III 相試験である JCOG0501、高度リンパ節転移症例を対象とした第 II 相試験である JCOG0405 における術前化学療法のレジメンとして採用され、術前治療としての feasibility やその後の手術の安全性も確立している。進行・再発胃癌において有効性が示されたレジメンであるという点と、術前化学療法としての feasibility や安全性が他の試験で確立しているという点から、有望な新治療と考えられる。

② 術前 S-1+オキサリプラチン(術前 SOX)療法

SOX 療法は進行・再発胃癌患者に対する第 II 相試験において、奏効割合 59.6%、無増悪生存期間中央値 6.5 か月²²と、SPIRITS 試験における CS 療法の奏効割合 54%、無増悪生存期間中央値 6.0 か月と比較して遜色のない有効性が示されている。SOX 療法は外来治療が可能であること、消化器毒性、腎毒性などの発生割合は CS 療法と比較すると少ない傾向にあることから、術前療法のレジメンとしても有望である。現時点では、我が国においてオキサリプラチンは保険適用がないが、現在、進行・再発胃癌を対象とした、CS 療法と SOX 療法を比較する第 III 相試験 (非劣性試験) が行われており、すでに患者登録が終了している。この試験の結果、SOX 療法の全生存期間における非劣性が示されれば、1~2 年以内に我が国においてもオキサリプラチンが保険適用となる可能性がある。

2) 術後化学療法

① 術後 S-1+CDDP(術後 CS)療法

前述のごとく、CS 療法は進行・再発胃癌において有効性が示されており、有望な補助化学療法レジメンではあるが、胃切除術後には化学療法の毒性がより強く現れる可能性があり、病理ステージ III を対象とした術後 CS 療法の feasibility study が行われた。当初、1 コース目から S-1 と CDDP の両剤を投与していたが、CS 療法 3 コースの完遂割合が 57%と低く、1 コース目は S-1 単独投与とし、S-1 単独でも強い有害事象が認められた場合、2 コース目以降は減量した上で CS 療法を行う、というプロトコール改訂を行った結果、CS 療法 3 コースの完遂割合は 81%と改善がみられた²³。その後の予後解析でも、3 年生存割合が病理ステージ IIIA で 87.4%、病理ステージ IIIB で 79.8%と、ACTS-GC 試験の S-1 群よりも良好な結果が得られているため、術後 CS 療法は術後補助化学療法の候補となりうる。

② 術後カペシタピン+オキサリプラチン(術後 CAPOX)療法

2011 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO: American Society of Clinical Oncology) において、韓国より、D2 郭

清を伴う胃切除後の TNM 第 6 版に基づく病理ステージ II/III に対して、手術単独群を対照とし、カペシタビンとオキサリプラチンを併用する術後補助化学療法群の有用性を検証した Phase III 試験(CLASSIC trial: スポンサーはサノフィ・アベンティス社とロシュ社)の結果が報告された。Primary endpoint である無病生存期間において、術後補助化学療法群の優越性が示された。CLASSIC trial における全登録例での無病生存期間におけるハザード比は 0.58 であり、TNM 第 6 版に基づく病理ステージ別のサブグループ解析では、病理ステージ II、III A、III B でハザード比はほとんど変わらない結果²⁴であった。ACTS-GC 試験では、病理ステージが進行すると S-1 投与群の治療効果が弱まる傾向にあったことを考え合わせると、CAPOX 療法は特に病理ステージ III に対する補助化学療法として有望である。現時点では、我が国においてオキサリプラチンは保険適用がないが、現在、CAPOX 療法による術後補助化学療法の feasibility 試験が計画されており、1~2 年以内に我が国においてもオキサリプラチンが保険適用となる可能性がある。

③ 術後 S-1+ドセタキセル(術後 DS)療法

S-1+ドセタキセル療法は、進行・再発胃癌患者に対する第 II 相試験において、奏効割合 52.1%、MST434 日と有望な結果であった²⁵。DS 療法は CS 療法と比較して消化器毒性が軽いことから、早くから術後補助療法の対象として有望視され、術後補助療法としての第 II 相試験も行われた。OGSG(大阪消化管がん化学療法研究会)で行われた第 II 相試験では、DS 療法 4 コースの完遂割合が 79.2%と良好であった。その後の予後解析では、3 年生存割合が病理ステージ III A で 88.7%、病理ステージ III B で 58.8%と、病理ステージ III A においては ACTS-GC 試験の S-1 群よりも良好な結果が得られている。一方、進行・再発胃癌において S-1 単独療法と DS 療法を比較した第 III 相試験 START trial においては、測定可能病変のないサブグループにおいては有意に DS 群の生存成績が良好であったが、全体としては、S-1 群の MST が 334 日、DS 群の MST が 390 日であり、統計学的に有意な生存期間の延長は認めなかった。

④ 術後 S-1+オキサリプラチン(術前 SOX)療法

術前 SOX 療法と同様に、術後 SOX 療法は外来治療が可能であること、消化器毒性、腎毒性などが CS 療法と比較すると少ない傾向にあることから、術後療法のレジメンとしても有望である。進行・再発胃癌を対象とした、CS 療法と SOX 療法を比較する第 III 相試験により、SOX 療法の無増悪生存期間における非劣性が報告されたが²⁶、今後全生存期間においても非劣性が示されれば、1~2 年以内に我が国においてもオキサリプラチンが保険適用となる可能性がある。

2.3.2 術前の臨床ステージの診断精度

臨床ステージ診断と病理ステージ診断の一致度については、国立がん研究センター中央病院の単施設観察研究のデータが存在する。国立がん研究センター中央病院にて、2009 年から 2010 年に術前診断深達度 MP 以深と診断された 225 例(大型 3 型・4 型、BulkyN2/N3、術前化学療法あり、残胃癌、臨床ステージ IV 胃癌を除く)の術前診断と術後病理診断の比較を示す(深達度は、内視鏡診断と CT 診断のうち深い方を採択)。

表 2.3.2.a. 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

表 2.3.2.b 国立がん研究センター中央病院における臨床ステージと病理ステージの一致度(2009~2010)

臨床ステージ		病理ステージ								計
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	
臨床ステージ	IB	1	7	13	8	2	2	1	0	34
	IIA	0	3	4	3	4	0	1	0	15
	IIB	1	1	12	20	14	12	14	1	75
	IIIA	0	1	10	14	13	15	19	0	72
	IIIB	0	0	3	2	6	5	11	1	28
	IIIC	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	計	2	12	42	47	39	34	46	3	225

表 2.3.2.c 国立がん研究センター中央病院における臨床 TNM 診断と病理ステージの一致度(2009~2010)

		病理ステージ								計
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	
臨床診断	MPN0	1	7	13	8	2	2	1	0	34
	MPN1	0	0	2	2	1	0	0	0	5
	MPN2	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	SSN0	0	3	2	1	3	0	1	0	10
	SSN1	0	0	0	0	2	2	0	0	4
	SSN2	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	SEN0	1	1	12	20	12	9	14	1	70
	SEN1	0	1	10	14	12	15	19	0	71
	SEN2	0	0	3	2	6	5	10	1	27
	SEN3	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	SIN1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
計	2	12	42	47	39	34	46	3	225	

上記のデータに基づき、術前化学療法の臨床試験においてどのように適格規準を設定すれば、より高い精度で病理ステージを予測できるかを考察した。考え得る適格規準の設定は3パターン存在する(臨床ステージⅢ、SS 以深かつ N+、SS 以深)。

表 2.3.2.d. 臨床診断の設定別の病理ステージとの関係

		病理ステージ					計 (225)	病理ス テージⅠの 割合	病理ス テージⅡの 割合	病理ス テージⅢの 割合	病理ス テージⅢの 感度
		IA, IB (14)	IIA (42)	IIB (47)	III (119)	IV (3)					
臨床 診 断	ステージ Ⅲ	1	13	16	69	2	101	1.0% (1/101)	28.7% (29/101)	68.3% (69/101)	58.0% (69/119)
	SS 以深 かつ N+	1	13	16	73	2	105	0.9% (1/105)	27.6% (29/105)	69.5% (73/105)	61.3% (73/119)
	SS 以深	6	27	37	112	3	184	3.2% (6/184)	34.8% (64/184)	60.3% (112/184)	94.1% (112/119)

1) 臨床ステージⅢを対象とした場合(設定 A)

術前化学療法の臨床試験の対象を絞り込む上で最も懸念されるのは病理ステージⅠの混入である。病理ステージⅠの現在の標準治療は術後無治療経過観察であるため、真の病理ステージⅠに対して術前化学療法が行われることは明らかな過剰治療である。一方、病理ステージⅡの現在の標準治療は、病理ステージⅢと同じく S-1 による 1 年間の術後補助化学療法である。術後補助化学療法として行われる S-1 単剤の 1 年間投与に比べ、術前化学療法として行われる OS 療法はより toxic であるが、術前化学療法としての安全性は既に確立されており、治療期間は 2-3 か月と比較的短い。そのため、真の病理ステージⅡが臨床ステージⅢと診断されて術前化学療法が行われることは明らかな過剰治療であるとは言えず、許容されたと考えた。従って、最も重視すべきは「臨床ステージⅢの中に占める病理ステージⅠの割合が十分に低い」ことである。

また、本来術前化学療法の対象として想定しているのは病理ステージⅢであるため、真の病理ステージⅢのうち、設定した適格規準に合致する患者が少ないようであれば本来目的とする対象と、結果を一般化できる対象が大幅に乖離することとなる。そのため、「病理ステージⅢを分母として臨床ステージⅢと診断された患者を分子とした割合(感度)が高い」ことも、もうひとつの観点として重要となる。

上記の 2 つの観点から臨床ステージⅢを対象にすることの妥当性を考察すると、臨床ステージⅢだけを対象とした場合、上記データでは病理ステージⅠの混入は 1 例(1.0%)であるため、病理ステージⅠの混入を避けるという点では望ましい。しかし、臨床ステージⅢに含まれない臨床診断 SEN0(ステージⅡB)には、35/70 例(50%)の病理ステージⅢが含まれることから(表 2.3.2.c)、病理ステージⅢの感度は 58.0%に過ぎず(69/119 例)、本来の対象に含めたい病理ステージⅢの一部しか試験対象とならない。そのため、この設定 A は、感度の点からは十分とは言えないと考えた。

なお、病理ステージⅣ患者の混入は 2.0%(2/101 例)であり、いずれも開腹時洗浄細胞診(CY)陽性患者で

あった。今回の対象は、大型3型・4型や Bulky リンパ節転移陽性例といった高度進行例を除外するため、開腹時に CY 陽性や少量の腹膜播種が発見される頻度は低いと予想される。また、開腹時に CY 陽性と診断された場合の標準治療は現在のところ定まっていないため、術前化学療法を受けることに大きな不利益はない。

2) 深達度 SS 以深(SS,SE,SI)かつリンパ節転移陽性(N+)を対象とした場合(設定 B)

上記のデータでは、深達度 SS と診断されたのは 15 例(6.7%)と少なかった。これは SS と SE の区別が内視鏡と CT の両者を用いても容易ではないことが一因と考えられる。

この設定 B では、対象に占める病理ステージ I の割合は 0.9%(1/105)と十分に低い。一方で、病理ステージ III を分母として、SS 以深かつ N+ と診断される患者を分子とした割合(感度)は、61.3%(73/119)であり、やはり感度の点から設定 B も十分ではないと考えられた。

3) 深達度 SS 以深を対象とした場合(設定 C)

設定 C では、対象に占める病理ステージ I の割合は、3.2%(6/184 例)とやや高いが、T2 以深の進行胃癌を対象として傍大動脈リンパ節の予防的郭清という侵襲の大きな試験治療の意義を検討した JCOG9501 でも病理ステージ I の割合が 4.4%であったことを考えると許容範囲内と考えられる。なお、臨床ステージ II 以上を対象として周術期化学療法の有効性を検証した MAGIC trial¹⁷でも、手術先行群の中に T1 が 8.3%も含まれていた。臨床的には対象に占める病理ステージ I の割合は 5%以下であることが望ましいと考えられる。

また、病理ステージ II A、II B の混入はそれぞれ 14.7%(27/184 例)、20.1%(37/184 例)と、一定の病理ステージ II の患者が含まれることは避けられない。病理ステージ III の陽性的中度は 60.3%であったが、病理ステージ III を分母として、SS 以深と診断される患者の割合(感度)は 94.1%(112/119 例)と、感度の点からは最も優れた設定であった。

4) 各設定の比較

各設定における結果をまとめると以下のようになる。

- 病理ステージ I の混入は、設定 A、設定 B で約 1%と低い。設定 C でも 3.2%であり 5%未満であった。
- 病理ステージ II の混入は、設定 A で 28.7%、設定 B で 27.6%、設定 C で 34.8%であった。
- 病理ステージ III の割合(陽性的中度)は、設定 A で 68.3%、設定 B で 69.5%、設定 C で 60.3%であった。
- 病理ステージ III の感度は、設定 A で 58.0%、設定 B で 61.3%、設定 C で 94.1%であった。

このデータからは、「術前深達度 SS 以深」(設定 C)という患者群が、病理ステージ I の混入も少なく、病理ステージ III に対する感度が特に高いことが示された。ただし、これは単施設のデータであり、施設によって診断にばらつきがあることが予想されるため、本研究において多施設、かつ、多数例でも同様の結果が再現されるかを検証することとする。

2.3.3 CT 撮像条件について

1) スライス厚

JCOG 胃がんグループ参加施設における胃がんの診断に一般に用いられるスライス厚は 1 mm あるいは 5 mm である。スライス厚の違いによって診断精度に差が生じるかを検討するため、国立がん研究センター中央病院における 2005 年の進行胃癌の CT を単一の読影医がレビューした(表 2.3.3.a、表 2.3.3.b)。

まず深達度診断については、SS 以深の感度は 5 mm スライスでの 67.5%に比して 1 mm スライスで 82%と高かったものの、陽性的中度は 88.2%と 88.9%でほとんど変わらなかった。リンパ節転移診断については、感度は 1 mm スライスが高いが特異度は低く、陽性的中度も低いという結果であった。ただし、これらは同じ患者について比較したわけではないため探索的な結果にとどまる。そのため、本研究においても、CT のスライス厚を記載し、スライス厚による診断精度の差があるかどうかを検討する。また、1 mm スライス CT 画像を、5 mm スライスで再構成することが可能な場合には、同一患者での診断精度の差を検討することとする。

また、本研究は前向き観察研究であり、日常資料で 1 mm や 5 mm 以外のスライス厚で撮影されている場合にも登録可能とする。

表 2.3.3.a CT スライス厚別の深達度診断

5mm slice				1mm slice			
	P(MP)	P(SS, SE)			P(MP)	P(SS, SE)	
C(MP)	18	36	54	C(MP)	5	7	12
C(SS, SE)	10	75	85	C(SS, SE)	4	32	36
	28	111	139		9	39	48

正診率: 18+75/139=67%
 pSS以深の感度: 75 / 111 = 67.5%
 pSS以深の特異度: 18 / 28 = 64.2%
 pSS以深のPPV: 75 / 85 = 88.2%

正診率: 5+32/48=77%
 pSS以深の感度: 32 / 39 = 82%
 pSS以深の特異度: 5 / 9 = 55.5%
 pSS以深のPPV: 32 / 36 = 88.9%

表 2.3.3.b CT スライス厚別のリンパ節転移診断

5mm slice				1mm slice			
	PN+	PN-			PN+	PN-	
CN+	44	6	50	CN+	21	8	29
CN-	53	41	94	CN-	14	8	22
	97	47	144		35	16	51

正診率 85 / 144 = 59%
 PN+の感度 44 / 97 = 45%
 PN+の特異度 41 / 47 = 87%
 PN+のPPV 44 / 50 = 88%
 PN+のNPV 41 / 94 = 44%

正診率 29 / 51 = 57%
 PN+の感度 21 / 35 = 60%
 PN+の特異度 8 / 16 = 50%
 PN+のPPV 21 / 29 = 72%
 PN+のNPV 8 / 22 = 36%

2) 発泡剤の使用について

胃がんの深達度診断には発泡剤を使用することが有用であるという報告もあるが、施設によって発泡剤の使用状況には差があるため、本研究では発泡剤使用の有無をCRFに記載し、深達度診断精度に関する発泡剤の有用性も評価する。

2.4 研究デザイン

2.4.1 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

本附随研究により臨床ステージの診断がある程度正確に病理ステージを予測することが示されれば「術前」化学療法は有力な試験治療の候補となる。その場合には、現在の標準治療である S-1 単剤による 1 年間の術後補助化学療法を対照として、術前 CS 療法や術前 SOX 療法などによる術前化学療法の優越性を検証する第Ⅲ相試験が計画される予定である。

一方、臨床ステージの診断精度が高くないことが示されれば「術後」補助化学療法の強化が試験治療としては適切という結論となる。具体的な術後補助化学療法のレジメンとしては、CS 療法、CAPOX 療法、DS 療法、SOX 療法といったレジメンが候補となるが、これらと S-1 単剤による術後補助化学療法どうしの第Ⅲ相試験が行われる予定である。

2.4.2 エンドポイントの設定根拠

病理ステージⅠ胃癌患者の 5 年生存割合は 90%を超え、手術単独により良好な予後が得られているため、これらに対して術前化学療法を試験治療として行うことは明らかに過剰治療となる。よって本研究では術前診断によって規定される対象の中に含まれる病理ステージⅠの割合が主たる関心事となる。2.3.2.で述べたとおり、国立がん研究センター中央病院のデータでは「術前深達度 SS 以深」が術前診断の criteria として最も有望であったことから、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胃癌の割合を primary endpoint として設定した。

病理ステージⅢに対する予後の改善を目的として、術前化学療法の有効性を検証する臨床試験を計画する際には、臨床診断で規定される対象における病理ステージⅢの割合が高いこと(陽性的中度が高いこと)、真の病理ステージⅢのうち、設定した適格規準に合致する患者が十分に多いこと(感度が高いこと)、病理ステージⅡの混入が少ないこと、が条件として望ましい。そのため、これらを secondary endpoints と設定した。

2.4.3 臨床的仮説と登録数設定根拠

本研究の臨床的仮説は、「術前深達度 SS 以深と診断した対象に含まれる病理ステージ I の割合が十分に低い (5%以下)」であり、この仮説が検証された場合、術前診断により術前化学療法の有効性を検証する臨床試験の対象の絞り込むことは妥当であると結論する。一方、この仮説が検証されなかった場合には、術前診断の精度は不十分であり、本研究に引き続いて行われる第 III 相試験は術後補助化学療法を試験治療とすることが妥当という結論となる。

「術前深達度 SS 以深と診断した対象に含まれる病理ステージ I の割合」がどの程度であれば許容できるかという点について客観的な根拠を示すことは困難であるが、前述のとおり T2 以深の進行胃癌を対象として傍大動脈リンパ節の予防的郭清という侵襲の大きな試験治療の意義を検討した JCOG9501 でも病理ステージ I の割合が 4.4%であったこと、臨床ステージ II 以上を対象として周術期化学療法の有効性を検証した MAGIC trial¹⁷でも手術先行群の中に T1 が 8.3%も含まれていたことを考慮して、5%以下であれば許容できると考えた。また、先述の国立がん研究センター中央病院の単施設のデータでは、この割合が 3.2% (6/184 例) であったことから真の値としては 3%を期待する。

術前深達度 SS 以深と診断した対象に含まれる病理ステージ I の患者の真の割合を 3%とし、精度ベースで二項分布に基づく正確な 95%信頼区間の幅が±1.5%以下となる確率を 80%とすると、術前診断 SS 以深と診断された患者として 968 例が必要となる。「2.3.2 術前の臨床ステージの診断精度」に示した国立がん研究センター中央病院のデータによると、本研究に登録される患者のうち、術前深達度 SS 以深と診断される患者の割合は約 80%と予想されるため、全体で約 1210 人が必要登録数となる。したがって、若干の不適合例を見込み、予定登録数を 1250 例とした。

また、本研究ではある一定の診断法の条件を満たした患者を分母として、病理ステージ I と診断された患者数を分子とする割合も算出することから、これら探索的なサブグループ解析においても一定の精度を確保することが望ましい。例えば、スライス厚に関するサブグループ解析において、1mm スライスの CT では十分な診断精度があるが 5mm スライスの CT では診断精度が十分でないといった結果になった場合、次期第 III 相試験での術前診断を 1mm スライスの CTで行うこととする可能性(解析結果の検証的利用)もある。1250 例の登録があれば、このようなサブグループにおける検討もある一定の精度で検討することが可能である。

JCOG 胃がんグループ全参加施設における年間胃がん手術例数は約 5,000 例であり、このうち適格規準を満たし、かつ、術前深達度が SS 以深である患者は 3 割程度であることが予想されるため、本研究への年間登録数は 1500 例と予想される。そのため、予定登録数である 1250 例を 1 年間で登録することは十分に可能と考えられる。もし予想よりも患者登録ペースが遅い場合にはプロトコール改訂を行い、患者登録期間を延長する可能性がある。

2.4.4 他の JCOG 試験との複数試験登録の可否

本研究は術前診断精度に対する観察研究であり、現在進行中の他の JCOG 試験(JCOG0912、1001、1104)との複数試験登録は可能である。ただし、早期胃癌を対象とした JCOG1009/1010、病理ステージ IV 胃癌を対象とした JCOG0705 と JCOG1013、本研究の後に予定される術前化学療法の第 III 相試験に含まれない患者を対象とした JCOG0501、JCOG1002 との複数試験登録は許容しない。

JCOG0912、JCOG1001 は術前登録である。本研究は観察研究であるため、手術の前であれば、これらの試験の登録前、登録後のいずれであっても本研究への登録は可能である。JCOG1104 は術後登録であるため、本研究の登録後に JCOG1104 に登録されることになり、逆は許容されない。

2.5 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は観察研究であり、いずれの検査も日常診療として行われる検査であるため、本研究へ参加することで生じる特別な危険や不利益はない。また、本研究で行われる検査は、日常診療の一環としてすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、患者が本研究に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.6 本研究の意義

JCOG 胃がんグループで行われる次期第 III 相試験の試験治療として術前化学療法と術後化学療法のいずれが妥当か、という命題に対して、本研究では術前診断精度の点から回答を与えることとなる。術前化学療法は臨床ステージ III 胃癌の予後改善に有望であるが、十分な術前診断精度があることを担保せずに術前化学療法の臨床試験を実施することは、不適切な患者が試験対象に含まれることにつながる。本研究によって高い術前診断精度のもと術前化学療法の対象が適切に選択できることが判明すれば、今後の術前化学療法の臨床試験により、より有効な治療法が開発されることが期待される。一方、術前診断精度が不十分であることが判明すれば、術前化学療法の対象を術前診断で絞り込むことができず、不適切な対象が術前化学療法の試験に組み入れられることを避けることにつながる。いずれの場合でも、本研究の社会的意義は大きいと考えられる。

3. 本研究で用いる規準・定義

本プロトコールでの表記は、胃癌取扱い規約第 14 版を用いる。

3.1 解剖学的事項

3.1.1 胃癌の原発巣占居部位

胃の大彎及び小彎を 3 等分し、それぞれの対応点を結んで、胃を U(上部)、M(中部)及び L(下部)の 3 つの領域に分ける。E(食道)または D(十二指腸)への浸潤も記載する。病巣が隣接する 2 領域にまたがっている場合は、主な領域を先に書き、その次に浸潤の及んでいる領域を書き加える。

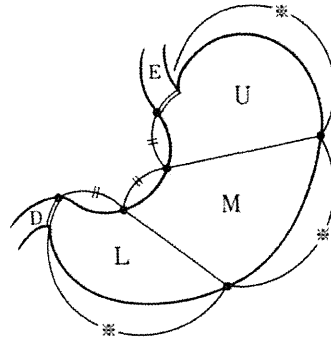


図 3.1.1. 胃の 3 領域区分

3.2 肉眼的分類

基本分類

- 0 型: 表在型
- 1 型: 腫瘤型
- 2 型: 潰瘍限局型
- 3 型: 潰瘍浸潤型
- 4 型: びまん浸潤型
- 5 型: 分類不能(上記 0~4 型のいずれにも分類し難いもの)

0 型(表在型)の亜分類

- I 型: 隆起型
- II 型: 表面型
 - II a: 表面隆起型
 - II b: 表面平坦型
 - II c: 表面陥凹型
- III 型: 陥凹型

3.3 病期分類規準(胃癌取扱い規約第 14 版)

3.3.1 記載法の原則

所見を表す T(深達度)、N(リンパ節)、H(肝転移)、P(腹膜転移)、M(遠隔転移)などは、すべて大文字で表記する。それらの程度は、所見記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる。診断時期による 2 種の所見、すなわち臨床分類 (clinical classification)、病理所見 (pathological classification) は、小文字の c、p を所見記号の前に付けて表す。接頭辞のないものは臨床分類を現す

3.3.2 胃壁深達度

腫瘍の胃壁深達度は、以下のように定義される。

- T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの
- T1a-M: 癌の浸潤が粘膜にとどまるもの

- T1b-SM: 癌の浸潤が粘膜下層にとどまるもの
 T2-MP: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層(MP)にとどまるもの
 T3-SS: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、漿膜下組織(SS)にとどまるもの
 T4: 癌の浸潤が漿膜に近接または露出、あるいは他臓器に及ぶもの
 T4a-SE: 癌の浸潤が漿膜表面に近接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)
 T4b-SI: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)
 TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの

リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を「早期胃癌」、T2-4 を「進行胃癌」と呼ぶ。

3.3.3 脈管侵襲

- 1) リンパ管侵襲(ly)
 - ly0: 侵襲が認められない
 - ly1: 侵襲が軽度のもの
 - ly2: 侵襲が中等度のもの
 - ly3: 侵襲が高度のもの
- 2) 静脈侵襲(v)
 - v0: 侵襲が認められない
 - v1: 侵襲が軽度のもの
 - v2: 侵襲が中等度のもの
 - v3: 侵襲が高度のもの

3.3.4 転移の記載

- 1) リンパ節転移
 - N0: 領域リンパ節に転移を認めない
 - N1: 領域リンパ節に 1-2 個の転移を認める
 - N2: 領域リンパ節に 3-6 個の転移を認める
 - N3: 領域リンパ節に 7 個以上の転移を認める
 - N3a: 7-15 個の転移を認める
 - N3b: 16 個以上の転移を認める
 - NX: 領域リンパ節転移の有無が不明である

領域リンパ節: 胃癌取扱い規約第 14 版におけるリンパ節番号 No.1-12 を胃の領域リンパ節とし、これ以外のリンパ節転移を認めた場合は M1 とする。ただし、食道浸潤癌の場合は No.19、20、110、111 も領域リンパ節とする。

- 2) 肝転移
 - H0: 肝転移を認めない
 - H1: 肝転移を認める
 - HX: 肝転移の有無が不明である
- 3) 腹膜転移
 - P0: 腹膜転移を認めない
 - P1: 腹膜転移を認める
 - PX: 腹膜転移の有無が不明である
- 4) 腹腔洗浄細胞診
 - CY0: 腹腔細胞診で癌細胞を認めない
 - CY1: 腹腔細胞診で癌細胞を認める
 - CYX: 腹腔細胞診を行っていない
- 5) 遠隔転移
 - M0: 領域リンパ節以外の転移を認めない
 - M1: 領域リンパ節以外の転移を認める
 - MX: 領域リンパ節以外の転移の有無が不明である

従来、遠隔転移(M)は「肝転移、腹膜転移および腹腔細胞診陽性以外の転移」と定義されてきたが、第14版より領域リンパ節以外の転移をすべてM1とする。

M1のときはその部位を必ず記載する。部位は次のように表記する。

腹膜(PER)、肝(HEP)、リンパ節(LYM)、皮膚(SKI)、肺(PUL)、骨髓(MAR)、骨(OSS)、胸膜(PLE)、脳(BRA)、髄膜(MEN)、副腎(ADR)、その他(OTH)

3.3.5 進行度(ステージ)

表 3.2.4. ステージ分類

	N0	N1	N2	N3
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
H1、P1、CY1、M1(Tに無関係)	IV	IV	IV	IV

3.4 切除後の評価(胃癌取扱い規約第14版)

3.4.1 手術標本の切除断端

- 1) 近位断端(PM: proximal margin)
 - PMX: 近位断端の癌浸潤が不明である
 - PM0: 近位断端に癌浸潤を認めない
 - PM1: 近位断端に癌浸潤を認める
- 2) 遠位断端(DM: distal margin)
 - DMX: 遠位断端の癌浸潤が不明である
 - DM0: 遠位断端に癌浸潤を認めない
 - DM1: 遠位断端に癌浸潤を認める

3.4.2 腫瘍の遺残

手術後の腫瘍の遺残をR(residual tumor)で示す。R0は治癒切除、R1、R2は非治癒切除である。

- R0: 癌の遺残がない
- R1: 癌の顕微鏡的遺残がある(切除断端陽性、腹腔洗浄細胞診陽性)
- R2: 癌の肉眼的遺残がある
- RX: 癌の遺残の評価ができない

3.5 Bulky リンパ節転移

上腹部の造影CTにおいて、腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈周囲、もしくは上腸間膜静脈前面に接するリンパ節(14vリンパ節:#14v)で、下記の条件のいずれかを満たすリンパ節を認める場合にBulkyリンパ節転移陽性とする。リンパ節の計測はすべてCTの横断面での測定を用いる。3次元構築による体軸方向の計測は用いない。

- ① 長径1.5cm以上のリンパ節が2個以上隣接あるいは連続して存在する
- ② 長径3cm以上のリンパ節(単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成したもの)

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)

系統的リンパ節郭清範囲を、胃切除術式別に規定する。

- 1) 胃全摘術
 - D0 : D1に満たない郭清
 - D1 : No. 1~7
 - D1+ : D1 + No.8a、9、11p
 - D2 : D1 + No.8a、9、10、11p、11d、12a
 - D2+ : D2を超える拡大郭清

ただし食道浸潤癌ではD1にNo.110を、D2にはNo.19、20、110、111を追加する。

- 2) 幽門側胃切除術
 - D0 : D1に満たない郭清
 - D1 : No. 1、3、4sb、4d、5、6、7
 - D1+ : D1 + No.8a、9
 - D2 : D1 + No.8a、9、11p、12a
 - D2+ : D2を超える拡大郭清
- 3) 幽門保存胃切除術
 - D0 : D1に満たない郭清
 - D1 : No. 1、3、4sb、4d、6、7
 - D1+ : D1 + No.8a、9
- 4) 噴門側胃切除術
 - D0 : D1に満たない郭清
 - D1 : No. 1、2、3a、4sa、4sb、7
 - D1+ : D1 + No.8a、9、11p

ただし食道浸潤癌ではD1+にNo.110を追加する。

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たす患者を登録適格例とする。

- 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)登録前に審査腹腔鏡が行われていない。
- 6) 胃切除術の既往がない(胃切除後の登録は許容しない)。
- 7) 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。

5. 登録

5.1 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たすことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、JCOG Web Entry System による登録を行う(本研究では、電話登録、FAX 登録は受け付けない)。この際、登録適格性確認票の FAX、郵送による送付は不要。

JCOG Web Entry System

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

Web Entry System を用いた患者登録に関する問い合わせ先

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

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

5.1.1 登録に際しての注意事項

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

2) Web 登録の場合(Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

6. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

6.1 登録前 56 日以内に行う検査

1) 上部消化管内視鏡

施設の方針によって施行し、上部消化管内視鏡による深達度診断を CRF に記載する。

※ 超音波内視鏡を実施するかどうかは施設の判断によるが、実施した場合には通常内視鏡による深達度と、超音波内視鏡による深達度を別々に CRF に記載する

2) 上腹部造影 CT

上腹部造影CT(MDCT, 4 列以上で施行することを推奨):単純 CT での検査は許容しない(単純 CT しか実施できない場合には、不適合とする)。

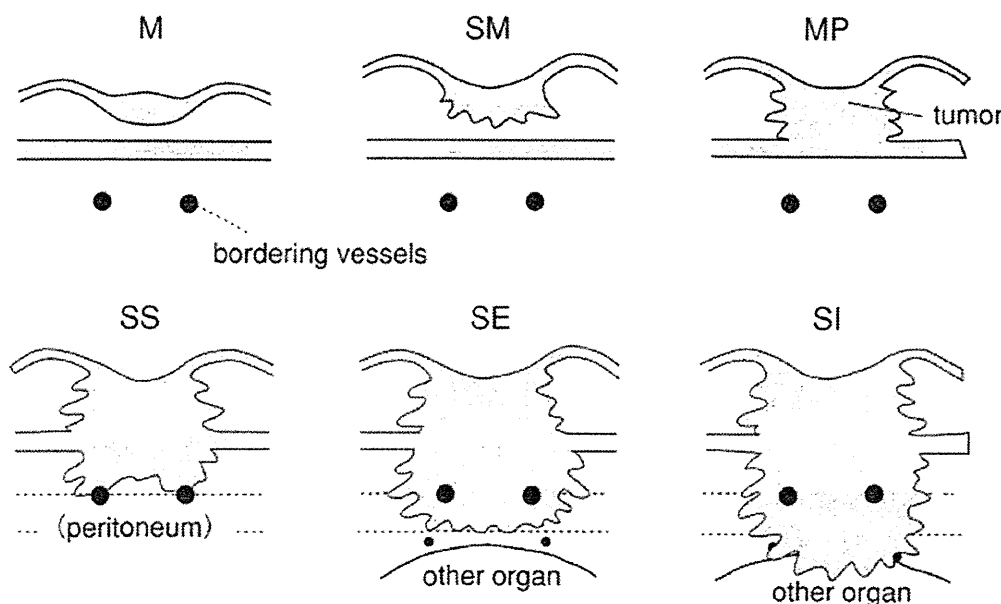
① 深達度診断

- ・ 図 6.1.に示す CT による深達度の診断規準に従い深達度診断(MP,SS,SE,SI)を CRF に記載する。
- ・ CT 撮影時の発泡剤使用の有無を記載する。
- ・ 診断に使用した画像のスライス厚を CRF に記載する。1 mm スライスあるいは 5 mm スライスによる撮影を推奨するが、それ以外のスライス厚も許容する(5 mm 未満でも 5 mm を越えてもよい)。
- ・ 1mm スライスで撮影している施設で、5mm スライスでの CT 再構築が可能なら、両者での診断を記載する。

② リンパ節転移診断

- ・ 短径 8 mm 以上、長径 10 mm 以上のいずれかを満たす、すべてのリンパ節を転移陽性と判断し、その解剖学的位置とともに CRF に記載する。
- ・ 例:#4d(長径 12 mm x 短径 8 mm)、#8(長径 10 mm x 短径 4 mm)
- ・ 短径 8 mm 以上、あるいは、長径 10 mm 以上を満たさない場合であっても、臨床的にリンパ節転移陽性と診断した場合には、その解剖学的位置と長径、短径を CRF に記載する。
- ・ リンパ節が集簇している際にも、臨床的にリンパ節転移陽性と診断される場合には、(全体ではなく)個々のリンパ節の位置と大きさを CRF に記載する。

<CT による深達度の診断規準>



M, SM 内側層の限局性肥厚、大部分が良好な造影効果、低濃度吸収帯を示す外側層、均一な周囲脂肪層を伴う腫瘍

MP, SE 限局性もしくはびまん性の全層性壁肥厚、大部分が良好な造影効果、平滑な漿膜面、均一な周囲脂肪層を伴う腫瘍

SS 不整もしくは結節状の漿膜面、および/または胃周囲の脂肪浸潤を伴う全層性腫瘍

SI 胃腫瘍と隣接臓器間の脂肪層の消失、もしくは隣接臓器への浸潤

6.2 審査腹腔鏡

- 本研究への登録は上部消化管内視鏡と上腹部造影 CT による術前診断が行われた時点で行うため、登録前に審査腹腔鏡が行われている場合は不適格となる。
- 審査腹腔鏡が必要な場合には、登録後、手術までの期間に行う。
- 審査腹腔鏡により Cy(+)が判明した場合であっても、リンパ節郭清を伴う手術が行われ、臨床診断と病理診断との比較が可能な場合には解析対象に含めるため、CRF 上で記載可能な項目についてはすべて記載を行う。
- ただし、リンパ節郭清が行われていない場合には、リンパ節転移診断に関する検討ができないため、深達度についての解析対象にのみ含める。

6.3 手術療法

- 1) 登録後 35 日以内に手術を行う。
- 2) 手術療法は胃癌治療ガイドライン(第 3 版)に従って行う。本研究の対象となる術前深達度 MP 以深では治癒切除可能な場合は D2 リンパ節郭清が必要となる。
- 3) 開腹手術か腹腔鏡下手術かは問わない。
- 4) D2 リンパ節郭清
 - ・ 胃全摘術においては、No.1-7, 8a, 9, 10, 11, 12a の郭清を行う。ただし食道浸潤例では、さらに No.19, 20, 110, 111 の郭清も行う。
 - ・ 幽門側胃切除術においては、No.1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p, 12a の郭清を行う。
- 5) ガイドラインに記載されている「D2+」リンパ節郭清(No.16, 14v, 13)について、その施行の有無は問わないが、結果は記載する。
- 6) 胃上部進行胃癌の場合は、原則として胃全摘に加えて脾摘を行う。
- 7) 術前診断が SS 以深であっても、術中診断が T1(M,SM)で、かつ術前リンパ節診断が N0 の場合、ガイドラインに従って、「D1+」郭清も許容する。

6.4 術後病理診断

- 胃癌取扱い規約第 14 版に基づいて各施設で行う。
- リンパ節転移度の記載は、胃癌取扱い規約第 14 版に基づいて転移個数による転移度を記載するが、第 13 版による解剖学的転移度も併せて記載する。

7. エンドポイントの定義

7.1 解析対象集団の定義

7.1.1 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

7.1.2 全適格例

全登録例から、グループでの検討により決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

7.2 エンドポイントの定義

7.2.1 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

全適格例のうち、登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により深達度 SS 以深と診断された患者数を分母とし、そのうち病理ステージ I と診断された患者数を分子とする割合(下表 $e/e+f+g+h$)。この際、登録したが非切除に終わるなど病理ステージが不明の患者は分母、分子に含めない。

		病理ステージ				
		I	II	III	IV	不明
術前の 深達度 診断	MP	a	b	c	d	m
	SS-SI	e	f	g	h	n
	その他	i	j	k	l	o

参考として、

- 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により臨床ステージ III と診断された患者数
- 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により深達度 SS 以深かつリンパ節転移陽性と診断された患者数
- 通常の上部消化管内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者数
- 超音波内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者数
- スライス厚 1 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者数
- スライス厚 5 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者数
- 発泡剤を用いた CT により深達度 SS 以深と診断された患者数
- 発泡剤を用いない CT により深達度 SS 以深と診断された患者数

を分母とし、それぞれの中で病理ステージ I と診断された患者数を分子とする割合も算出する。

7.2.2 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)

全適格例を解析対象として陽性的中度と感度を算出する。

陽性的中度は、登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により術前深達度診断が SS 以深と診断された患者数を分母として、そのうち病理ステージ III と診断された患者数を分子とする割合である(下表 $g/e+f+g+h$)。この際、登録したが非切除に終わるなど病理ステージが不明の患者は分母、分子に含めない。

感度は病理ステージ III と診断された患者数を分母として、そのうち登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により術前深達度診断が SS、SE、SI と診断された患者数を分子とする割合である(下表 $g/c+g+k$)。

		病理ステージ				
		I	II	III	IV	不明
術前の 深達度	MP	a	b	c	d	m
	SS-SI	e	f	g	h	n

診断	その他	i	j	k	l	o
----	-----	---	---	---	---	---

参考として、

- 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により臨床ステージ III と診断された患者
 - 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により深達度 SS 以深かつリンパ節転移陽性と診断された患者
 - 通常の上部消化管内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者
 - 超音波内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者
 - スライス厚 1 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者
 - スライス厚 5 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者
 - 発泡剤を用いた CT により深達度 SS 以深と診断された患者
 - 発泡剤を用いない CT により深達度 SS 以深と診断された患者
- に対する病理ステージ III の陽性的中度、感度も算出する。

7.2.3 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

全適格例のうち、登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により深達度 SS 以深と診断された患者数を分母とし、そのうち病理ステージ II と診断された患者数を分子とする割合（下表 f/e+f+g+h）。この際、登録したが非切除に終わるなど病理ステージが不明の患者は分母、分子に含めない。

		病理ステージ				
		I	II	III	IV	不明
術前の	MP	a	b	c	d	m
深達度	SS-SI	e	f	g	h	n
診断	その他	i	j	k	l	o

参考として、

- 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により臨床ステージ III と診断された患者数
 - 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により深達度 SS 以深かつリンパ節転移陽性と診断された患者数
 - 通常の上部消化管内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - 超音波内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - スライス厚 1 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - スライス厚 5 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - 発泡剤を用いた CT により深達度 SS 以深と診断された患者数
 - 発泡剤を用いない CT により深達度 SS 以深と診断された患者数
- を分母とし、それぞれの中で病理ステージ II と診断された患者数を分子とする割合も算出する。

7.2.4 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

		病理学的診断			
		リンパ節転移なし	リンパ節転移あり	その他	不明
術前	リンパ節転移なし	a	b	c	j
診断	リンパ節転移あり	d	e	f	k
	その他	g	h	i	l

全適格例を解析対象として、リンパ節転移診断に関する陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度を算出する。この際、登録したが非切除や非郭清などで病理学的リンパ節診断が不明の患者は解析対象に含めない。

陽性的中度: $e/d+e+f$

陰性的中度: $a/a+b+c$

感度: $e/b+e+h$

特異度: $a/a+d+g$

参考として、

- スライス厚 1 mm の CT でのリンパ節転移診断
- スライス厚 5 mm の CT でのリンパ節転移診断
- 発泡剤を用いた CT でのリンパ節転移診断
- 発泡剤を用いない CT でのリンパ節転移診断

に対する病理学的リンパ節転移診断の陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度も算出する。

また、胃癌取扱い規約第 13 版における N 分類による術前診断(cN0、cN1、cN2、cN3)と病理診断(pN0、pN1、pN2、pN3)の分割表および、胃癌取扱い規約第 14 版における N 分類による術前診断(cN0、cN1、cN2、cN3)と病理診断(pN0、pN1、pN2、pN3)の分割表を作成し、第 13 版と第 14 版との正診割合の比較を行う。

8. 統計学的考察

8.1 主たる解析と判断規準

本研究の主たる目的は、術前検査(登録前の上部消化管内視鏡と上腹部造影 CT の総合所見)により深達度 SS 以深と診断した対象に含まれる病理ステージ I の患者の割合が十分に低いかどうかを検討することである。主たる解析では、データ固定前にグループの検討によって確定した全適格例において、術前深達度 SS 以深と診断した対象に含まれる病理ステージ I の患者の割合の点推定値および二項分布に基づく正確な 95%信頼区間を求める。

本研究では、事前に設定した術前診断深達度 SS 以深となる規準が適切でなかったとしても、後述するサブグループ解析の検討結果も考慮して次期第 III 相試験の対象を特定するのに十分な規準を設けることを目的としている。そのため検定ベースで 5%を棄却出来る必要はないため精度ベースでの評価を行うこととした。

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で述べた根拠に基づき、術前深達度 SS 以深と診断した対象に含まれる病理ステージ I の患者の割合の真の値として 3%を期待し、この割合の点推定値が 5%を下回っている場合、術前診断による術前化学療法の有効性を検証する臨床試験の対象の絞り込みは妥当であると結論する。点推定値が 5%を上回っている場合、術前診断の正確度は不十分であると判断し、術後化学療法の有効性を検証する臨床試験を実施することが妥当であると結論する。

参考として、全適格例のうち

- 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により臨床ステージ III と診断された患者数
 - 登録前の上部消化管内視鏡と上腹部 CT の総合所見により深達度 SS 以深かつリンパ節転移陽性と診断された患者数
 - 通常の上部消化管内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - 超音波内視鏡で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - スライス厚 1 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - スライス厚 5 mm の CT が撮影され、かつ、その CT で深達度 SS 以深と診断された患者数
 - 発泡剤を用いた CT により深達度 SS 以深と診断された患者数
 - 発泡剤を用いない CT により深達度 SS 以深と診断された患者数
- を分母とし、それぞれの中で病理ステージ I と診断された患者数を分子とする割合も算出する。

8.2 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、術前深達度 SS 以深と診断した対象に含まれる病理ステージ I の患者の真の割合を 3%とし、精度ベースで二項分布に基づく正確な 95%信頼区間の幅が $\pm 1.5\%$ 、 $\pm 2.0\%$ 以下になる確率の必要解析対象数は以下ようになる²⁷。

表 8.2 真の割合 3%とし、95%信頼区間の幅が $\pm 1.5\%$ 以下、 $\pm 2.0\%$ 以下になる確率を担保するための必要解析対象数

	信頼区間の幅	95%信頼区間の幅が $\pm 1.5\%$ 以下、 $\pm 2.0\%$ 以下になる確率				
		50%	60%	70%	80%	90%
必要解析対象者数	$\pm 1.5\%$	880	907	934	968	1017
(術前深達度 SS 以深と診断した症例数)	$\pm 2.0\%$	505	531	660	685	724

8.1 に示したように本試験では特定のサブグループを分母とした術前診断の精度の検討を行う。仮に 1mm スライス厚と 5mm スライス厚のデータが半数ずつ得られたとすると、各サブグループの解析対象数は 480 例強となる。表 12.2 に示すように、サブグループ解析における対象数が 500 例程度であれば、95%信頼区間の幅が $\pm 3.0\%$ 以下になる精度を確保できる。サブグループ解析においても一定の精度を保つために 95%信頼区間の幅は $\pm 1.5\%$ とした。

「2.3.2 術前の臨床ステージの診断精度」に示した国立がん研究センター中央病院におけるデータによると、本研究に登録される患者のうち、術前深達度 SS 以深と診断される割合は約 80%と予想される。したがって、95%信頼区間の幅が $\pm 1.5\%$ 以下になる確率を 80%とすると、必要登録数は 1210 例となる。したがって、若干の不適格例を見込み、予定登録数を 1250 例とした。