

Development and external validation of a nomogram for overall survival after curative resection in serosa-negative, locally advanced gastric cancer.	S. Hirabayashi, S. Kosugi, Y. Isobe, A. Nashimoto, I. Oda, K. Hayashi, I. Miyashiro, S. Tsujitani, Y. Koderu, Y. Seto, H. Furukawa, H. Ono, S. Tanabe, M. Kaminishi, S. Nunobe, T. Fukagawa, R. Matsuo, T. Nagai, J. Katai, T. Wakai, and K. Akazawa	Annals of Oncology, 25(6):1179-1184	2014年6月	国外
Determination of the optimal cutoff percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy(JCOG1004-A)	K. Nakamura, T. Kuwata, T. Shimoda, J. Mizusawa, H. Katayama, R. Kushima, H. Taniguchi, T. Sano, M. Sasako	Gastric Cancer, Epub ahead of print	2014年6月	国外
Overexpression of Ephrin A2 receptors in cancer stromal cells is a prognostic factor for the relapse of gastric cancer.	S. Kikuchi, N. Kaibe, K. Morimoto, H. Fukui, H. Niwa, Y. Maeyama, M. Takemura, M. Matsumoto, S. Nakamori, H. Miwa, S. Hirota, M. Sasako	Gastric Cancer, Epub ahead of print	2014年6月	国外
Early phase II study of robot-assisted distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA gastric cancer.	Tokunaga M, Sugisawa N, Kondo J, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M.	Gastric Cancer, 17(3):542-547	2014年7月	国外
Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial.	Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshino S, Takahashi M, Takiguchi N, Tanabe K, Takahashi N, Imamura H, Tatsumoto N, Hara A, Nishikawa K, Fukushima R, Nozaki I, Kojima H, Miyashita Y, Oba K, Buyse M, Morita S, Sakamoto J	The Lancet Oncology, 15(8):886-893	2014年7月	国外

HER2 expression in locally advanced gastric cancer with extensive lymph node(bulky N2 or paraaortic)metastasis(JCOG 1005-A trial).	T. Matsumoto, M. Sasako, J. Mizusihma, S. Hirota, A. Ochiai, R. Kushima, H. Katai, Y. Tanaka, N. Fukushima, A. Nashimoto, A. Tsuburaya	Gastric Cancer, Epub ahead of print Epub	2014年7月	国外
Validity of response assessment criteria in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (JCOG0507-A)	Yukinori Kurosawa, Taro Shibata, Mitsuru Sasako, Takeshi Sano, Akira Tsuburaya, Yoshiaki Iwasaki, Haruhiko Fukuda	Gastric Cancer, 17(3) :514-521	2014年7月	国外
Evaluation of postgastrectomy symptoms after distal gastrectomy with Billroth-I reconstruction using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45 (PGSAS-45).	Misawa K, Terashima M, Uenosono Y, Ota S, Hata H, Noro H, Yamaguchi K, Yajima H, Nitta T, Nakada K.	Gastric Cancer, Epub ahead of print	2014年8月	国外
Long-term outcomes and prognostic factors of patients with advanced gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin combination chemotherapy as a first-line treatment.	Kadowaki S, Komori A, Narita Y, Nitta S, Yamaguchi K, Kondo C, Taniguchi H, Takahari D, Ura T, Ando M, Muro K	International Journal of Clinical Oncology, 19(4) :656-61	2014年8月	国外
Perioperative risk assessment for gastrectomy by surgical apgar score.	Miki Y, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M.	Annals of Surgical Oncology, 21(8) :2601-2607	2014年8月	国外
Impact of the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes on survival in stage II/III gastric cancer.	M. Sasako, M. Terashima, W. Ichikawa, A. Ochiai, K. Kitada, I. Kurahashi, S. Sakuramoto, H. Katai, T. Sano, H. Imamura	Gastric Cancer, Epub ahead of print	2014年8月	国外

Optimal treatment change criteria for advanced gastric cancer with non-measurable peritoneal metastasis: symptom/tumor marker-based versus CT-based.	Hasegawa H, Fujitani K, Nakazuru S, Hirao M, Yamamoto K, Mita E, Tsujinaka T	Anticancer Research, 34(9):5169-5174.	2014年9月	国外
A novel splice variant of XIAP-associated factor 1 (XAF1) is expressed in peripheral blood containing gastric cancer-derived circulating tumor cells.	Hatakeyama K, Yamakawa Y, Fukuda Y, Ohshima K, Wakabayashi-Nakao K, Sakura N, Tanizawa Y, Kinugasa Y, Yamaguchi K, Terashima M, Mochizuki T.	Gastric Cancer, Epub ahead of print	2014年9月	国外
Anatomical considerations of the infrapyloric artery and its associated lymph nodes during laparoscopic gastric cancer surgery.	Haruta S, Shinohara H, Ueno M, Udagawa H, Sakai Y, Uyama I.	Gastric Cancer, Epub ahead of print	2014年9月	国外
Low Creatinine Clearance is a Risk Factor for D2 Gastrectomy after Neoadjuvant Chemotherapy.	Hayashi T, Aoyama T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Ogata T, Cho H, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J, Yoshikawa T.	Annals of Surgical Oncology, 21(9):3015-3022	2014年9月	国外
Skeletal muscle loss after total gastrectomy, exacerbated by adjuvant chemotherapy.	Yamaoka Y, Fujitani K, Tsujinaka T, Yamamoto K, Hirao M, Sekimoto M.	Gastric Cancer, Epub ahead of print	2014年9月	国外
Efficacy and long-term outcome of pre-emptive endoscopic resection and surgery for multiple synchronous gastric cancers.	Yoshida M, Kakushima N, Tokunaga M, Tanaka M, Takizawa K, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M, Ono H.	Surgical Endoscopy, Epub ahead of print	2014年11月	国外
Characteristics and clinical relevance of postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS)-45: newly developed integrated questionnaires for assessment of living status and quality of life in postgastrectomy patients.	Nakada K, Ikeda M, Takahashi M, Kinami S, Yoshida M, Uenosono Y, Kawashima Y, Oshio A, Suzukamo Y, Terashima M, Kodera Y.	Gastric Cancer, 18(1):147-158	2015年1月	国外

Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: A systematic review of the literature	Haruhiko Cho, Junichi Nakamura, Yoshihide Asami, Hiroshi Yabusaki, Masahiro Sakon, Naoki Takasu, Tatsunori Kobayashi, Taro Aoki, Osamu Shiraishi, Hirofumi Kishimoto, Souya Nunobe, Shinji Yanagisawa, Takeshi Suda, Shigeyuki Ueshima, Satoru Matono, Hiroshi Maruyama, Mitsutoshi Tatsumi, Tomoko Seya, Yutaka Tanizawa, Takaki Yoshikawa	Annals of Surgical Oncology, 22(3):787-792	2015年3月	国外
The earlier the better?	Terashima M	Gastric Cancer, 17(2):197-199	2014年4月	国外
Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines.	Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M.	Gastric Cancer, 17(2): 206-212.	2014年4月	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。
(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

資料 1

先進医療承認通知

革新的がん医療実用化研究事業
寺島 雅典

厚生労働省発保 1117 第 15 号

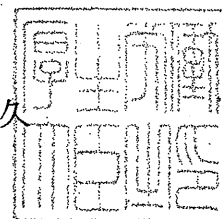
医療機関名 静岡県立静岡がんセンター
所在地 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地
開設者氏名 静岡県知事 川勝 平太

下記の医療については、厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養（平成 18 年厚生労働省告示第 495 号）第 1 条第 1 号の規定に基づく厚生労働大臣の定める先進医療の評価を「適」とする。

平成 26 年 11 月 17 日

厚生労働大臣

塩崎 恭久



記

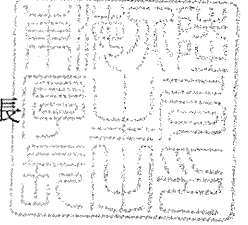
先進医療技術名 : 術前の S-1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法 切除が可能な高度リンパ節転移を伴う胃がん（HER2 が陽性のものに限る。）

東海厚発第1128第55号
平成26年11月28日

駿東郡長泉町下長窪1007番地

静岡県立静岡がんセンター
静岡県
静岡県知事 川勝 平太 様

東海北陸厚生局長



先進医療の届出の受理について（通知）

さきに届出のありましたこのことについて、下記のとおり受理したので通知します。

記

- | | |
|-----------|--|
| 1 受理番号 | (先-255) 第1号 |
| 2 受付年月日 | 平成26年 7月17日 |
| 3 算定開始年月日 | 平成26年12月 1日 |
| 4 該当先進医療 | 術前のS-1内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法 切除が可能な高度リンパ節転移を伴う胃がん（HER2が陽性のものに限る。） |

資料 2

プロトコール

革新的がん医療実用化研究事業
寺島 雅典



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

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 H26-革新的がん 一般-040

「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌に対する術前 trastuzumab 併用化学療法の意義に関する臨床試験」

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 26-A-4

「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

JCOG1301

高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃・食道胃接合部腺癌に対する術前

trastuzumab 併用化学療法の意義に関するランダム化第Ⅱ相試験 ver1.1

A randomized phase II study of systemic chemotherapy with and without trastuzumab followed by surgery in HER2 positive advanced gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma with extensive lymph node metastasis
(Trastuzumab In Gastric or Esophagogastric junction Adenocarcinoma)

略称: Trigger study

グループ代表者: 笹子 三津留

兵庫医科大学上部消化管外科

研究代表者 : 寺島 雅典

静岡県立静岡がんセンター胃外科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL: 055-989-5222

FAX: 055-989-5783

E-mail: m.terashima@scchr.jp

研究事務局

: 徳永 正則

静岡県立静岡がんセンター胃外科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL: 055-989-5222

FAX: 055-989-5783

E-mail: m.tokunaga@scchr.jp

研究事務局(副): 町田 望

静岡県立静岡がんセンター消化器内科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL: 055-989-5222

FAX: 055-989-5783

E-mail: no.machida@scchr.jp

2013年6月29日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1301)

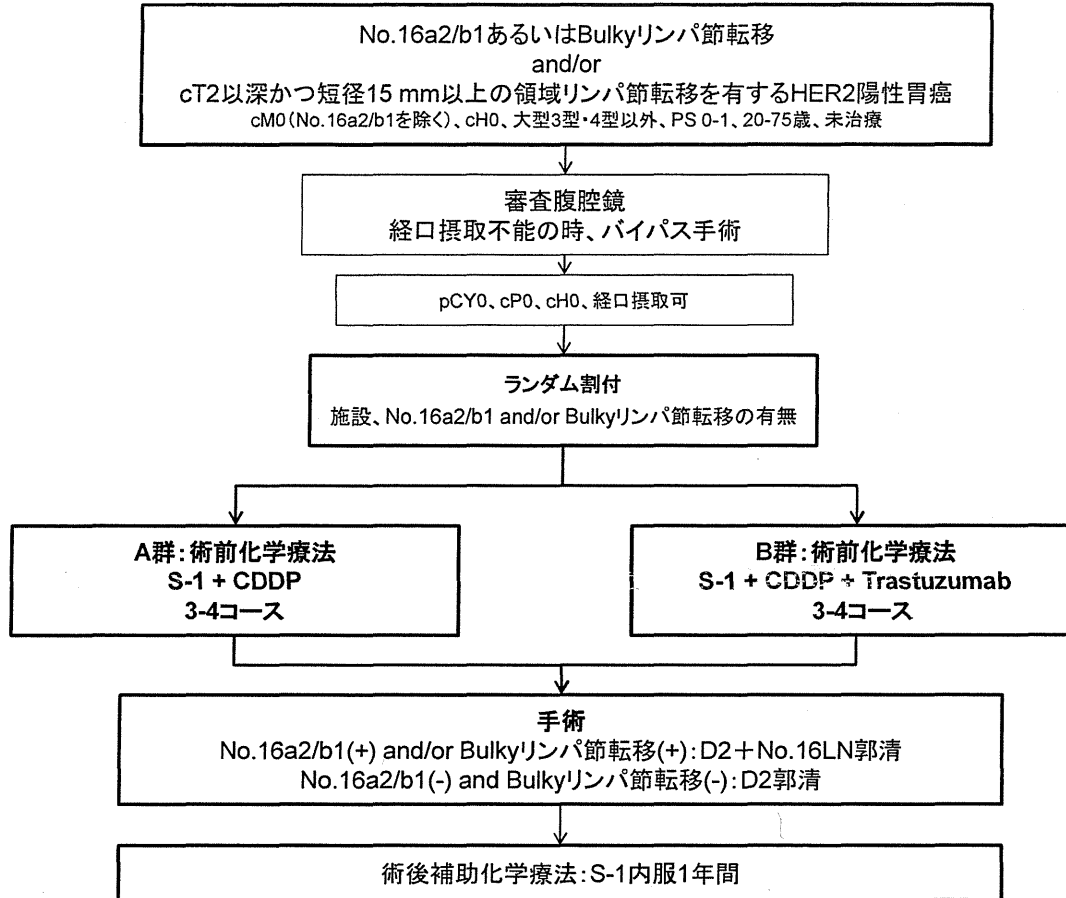
2014年4月7日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2014年7月22日 ver1.01 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月22日発効

2015年1月19日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 1月19日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌を対象として、術前化学療法としての S-1+シスプラチン (CDDP) および S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法の安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合 (RECIST v1.1)、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

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) 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。
- 2) HER2 陽性である (IHC3+、または IHC2+かつ ISH+)。
- 3) 登録前 28 日以内に行った上腹部造影 CT (造影が施行出来ない場合単純 CT も許容) にて以下のいずれか 1 つ以上を満たす病変を認める (①②では壁深達度は問わず、③では cT2-4 とする)。
 ① 大動脈周囲の No.16a2/16b1 リンパ節転移 (any T) (3.7.参照)
 ② Bulky リンパ節転移 (any T) (3.8.参照)
 ③ 短径 15 mm 以上の領域リンパ節 (cT2-4)
- 4) 登録前 28 日以内に行った胸部造影 CT、上腹部造影 CT および骨盤造影 CT (造影が施行出来ない場合単純 CT も許容) にて大動脈周囲の No.16a2/16b1 リンパ節以外の遠隔転移を認めない。
- 5) 肉眼型が 4 型あるいは大型(上部消化管内視鏡による肉眼診断で腫瘍径が 8 cm 以上)の 3 型ではな

- い。
- 6) 食道浸潤がない、または食道浸潤が 3 cm 以内と診断される。
 - 7) 残胃癌でない。
 - 8) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法・内分泌療法の既往がない。
 - 9) 胃癌に対して一切の手術療法の既往がない。ただし、胃のバイパス手術及び内視鏡的粘膜切除を除く。
 - 10) 登録前 28 日以内に行った腹腔鏡検査またはバイパス手術時の開腹所見にて、肝転移、腹膜転移がなく、かつ腹腔洗浄細胞診陰性である。
 - 11) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
 - 12) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である (PS は必ずカルテに記載すること)
 - 13) 登録前 28 日以内に行った心エコーにて左室駆出率 (LVEF) が 50% 以上である。
 - 14) 登録前 14 日以内の最新の検査値 (登録日の 2 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 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ クレアチンクリアランス* $\geq 60 \text{ mL/min}$
 クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値で 60 mL/min/body 以上であること。
 推定値で 60 mL/min/body 未満の場合、実測値で 60 mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする。
 男性: $\text{Cr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / [72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})]$
 女性: $\text{Cr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / [72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})]$
 - 15) 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

1) A 群: S-1+CDDP 療法群

以下のレジメンを 3 週 1 コースとして 3-4 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
S-1	80-120 mg/body	p.o.	day 1~14
CDDP	60 mg/m ²	div	day 1

2) B 群: S-1+CDDP+トラスツズマブ療法群

① S-1+CDDP

以下のレジメンを 3 週 1 コースとして 3-4 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
S-1	80-120 mg/body	p.o.	day 1~14
CDDP	60 mg/m ²	div	day 1

② トラスツズマブ

3 週に 1 回投与を行い、最大 4 回まで投与を行う (S-1+CDDP を 4 コース投与する場合は最大 5 回まで)。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
トラスツズマブ	8 mg/kg (1 回目) 6 mg/kg (2 回目以降)	div	S-1+CDDP 1 コース目の day 1 以降は 3 週毎に投与

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:130人

登録期間:3年。追跡期間:登録終了後5年(主たる解析は登録終了3年後)。総研究期間8年
ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

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、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.12.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)

目次

0. 概要	3
0.1. シェーマ	3
0.2. 目的	3
0.3. 対象	3
0.4. 治療	4
0.5. 予定登録数と研究期間	5
0.6. 問い合わせ先	5
1. 目的	9
2. 背景と試験計画の根拠	10
2.1. 対象	10
2.2. 対象に対する標準治療	14
2.3. 治療計画設定の根拠	15
2.4. 試験デザイン	21
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	22
2.6. 本試験の意義	23
2.7. 附随研究(試料解析研究を含む)	23
2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト	24
3. 本試験で用いる規準・定義	25
3.1. 解剖学的事項(胃癌取扱い規約第 14 版)	25
3.2. 肉眼型分類(胃癌取扱い規約第 14 版)	25
3.3. 組織型分類	25
3.4. 進行度分類規準	26
3.5. 治療結果の評価(胃癌取扱い規約第 14 版)	28
3.6. リンパ節郭清程度の分類(胃癌治療ガイドライン第 3 版)	29
3.7. 大動脈周囲リンパ節	29
3.8. BULKY リンパ節	29
3.9. HER2(HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYPE 2) 検査の判定	30
4. 患者選択規準	31
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	31
4.2. 除外規準	31
5. 登録・割付	33
5.1. 登録の手順	33
5.2. ランダム割付と割付調整因子	33
6. 治療計画と治療変更規準	34
6.1. プロトコル治療	34
6.2. プロトコル治療中止・完了規準	41
6.3. 治療変更規準	43
6.4. 併用療法・支持療法	49
6.5. 後治療	53
7. 予期される有害事象	54
7.1. 薬剤で予期される薬物有害反応	54
7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応	54

7.3.	有害事象/有害反応の評価.....	57
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	58
8.1.	登録前評価項目.....	58
8.2.	治療期間中の検査と評価.....	58
8.3.	治療終了後の検査と評価項目.....	61
8.4.	スタディカレンダー.....	63
9.	データ収集.....	65
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF).....	65
10.	有害事象の報告(先進医療 B 制度対応).....	66
10.1.	報告義務のある有害事象.....	66
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	67
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	67
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	68
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討.....	68
11.	効果判定とエンドポイントの定義.....	69
11.1.	効果判定.....	69
11.2.	解析対象集団の定義.....	73
11.3.	エンドポイントの定義.....	74
12.	統計的事項.....	79
13.	倫理的事項.....	83
13.1.	患者の保護.....	83
13.2.	インフォームドコンセント.....	83
13.3.	個人情報の保護と患者識別.....	84
13.4.	プロトコルの遵守.....	85
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認.....	85
13.6.	プロトコルの内容変更について.....	85
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	87
13.8.	補償について.....	87
13.9.	知的財産について.....	87
13.10.	薬剤の無償提供について.....	87
14.	モニタリングと監査.....	88
14.1.	定期モニタリング.....	88
14.2.	施設訪問監査.....	90
15.	特記事項.....	91
15.1.	先進医療(先進医療 B)制度関連事項.....	91
15.2.	附随研究.....	91
16.	研究組織.....	93
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源).....	93
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	93
16.3.	JCOG 代表者.....	94
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	94
16.5.	研究代表者.....	94
16.6.	研究事務局.....	94

16.7.	先進医療制度における申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関.....	94
16.8.	参加施設.....	96
16.9.	JCOG プロトコール審査委員会.....	98
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	99
16.11.	JCOG 監査委員会.....	99
16.12.	データセンター/運営事務局.....	99
16.13.	プロトコール作成.....	100
17.	研究結果の発表.....	101
18.	参考文献.....	102
19.	付表 APPENDIX.....	104

1. 目的

高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌を対象として、術前化学療法としての S-1+シスプラチン (CDDP) および S-1+CDDP+トラスツズマブ療法の安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合 (RECIST v1.1)、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

わが国における胃がんの死亡数は年間約 5 万人(全がん死数 30 万人の約 1/6)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)、53.3、26.3(2011 年)と減少傾向にある¹。一方、罹患率(対人口 10 万人)は依然として高く、1980 年には男女それぞれ 86.6、49.1 であったのが、2008 年にはそれぞれ、135.1、59.3 と上昇し男性では第 1 位、女性では乳がん、大腸がんについて第 3 位となっている²。また、世界的にみると胃がんの 2008 年の罹患数および死亡数は、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は第 4 位、死亡数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(differentiated type)と未分化癌(undifferentiated 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い。進行すると血行性の肝転移が多く、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(分化型癌に分類される)、印環細胞癌(未分化癌に分類される)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%前後で、組織型による大きな差はない⁵。また、内視鏡治療の適応を決める際には組織型が考慮されるが、外科的切除の対象となる患者においては組織型による標準治療の違いはない。

2.1.3. 進行度(病期)分類

胃癌の進行度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 14 版では深達度は T1(M:粘膜層、SM:粘膜下層)、T2(MP:固有筋層)、T3(SS:漿膜下組織)、T4a(SE:漿膜浸潤あり)、T4b(SI:他臓器浸潤)に分類され、N 分類は領域リンパ節内のリンパ節転移の有無とその個数によって N0(リンパ節転移がない)、N1(1-2 個のリンパ節転移)、N2(3-6 個のリンパ節転移)、N3a(7-15 個のリンパ節転移)、N3b(16 個以上のリンパ節転移)と分類される⁴。

表 2.1.3. 胃癌取扱い規約第 14 版

	N0	N1	N2	N3a/N3b	T、Nにかかわらず M1
T1(M/SM)	IA	IB	IIA	IIB	IV
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					

2.1.4. 進行度別の標準治療と予後の概略

2010 年に改訂が行われた胃癌治療ガイドライン(医師用第 3 版)⁶に記載されている、日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズムでは、2 cm 以下の分化型で潰瘍(-)、cT1a(M)、cN0 であれば、内視鏡的粘膜切除術(EMR)/内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の適応となる。EMR/ESD の適応拡大に関しては、JCOG0607、JCOG1009/1010 試験にて検証中である。EMR/ESD の適応とならない cT1a や cT1b、cN0 では胃切除範囲とリンパ節郭清の縮小を考慮してもよいとされている。cN+または cT2-4a の場合は定型手術(胃の 2/3 以上切除と D2 郭清)が標準手術となる。リンパ節郭清に関しては、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(腹部大動脈周囲リンパ節)リンパ節郭清を行った場合には、「D2+No.16」と表記される。遠隔転移を有する(M1)場合には標準治療は定まっておらず、化学療法、放射線治療、緩和手術、対症療法などが行われる。cT4b の場合、M0 であれば合併切除を伴う拡大手術を行う。

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IA期93.4%、IB期87.0%、II期68.3%、IIIA期50.1%、IIIB期30.8%、IV期16.6%(進行度は胃癌取扱い規約第13版のもの)と報告されている。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

本試験の対象となるH0、P0で、高度リンパ節転移(詳細は2.1.8.2)を有する胃癌にて想定される腫瘍関連合併症は以下のものが挙げられる⁸。

- ・ 原発巣からの出血と、それに伴う貧血(20%)
- ・ 噴門部、幽門部狭窄による、経口摂取低下・薬剤内服困難(17.5%)
- ・ 肝門部リンパ節転移による胆管閉塞に起因する、閉塞性黄疸、肝不全など(5%以下)

2.1.6. 再発/増悪形式

Stage II/III に対するS-1による術後補助化学療法の意義を検証するACTS-GC(Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer)試験の結果、手術単独例では41.7%に再発がみられ、再発部位は腹膜転移(18.9%)、血行性転移(13.4%)、リンパ節転移(10.2%)、局所再発(3.2%)であった。一方化学療法群では30.6%の患者に再発がみられ、再発部位は腹膜転移(14.6%)、血行性転移(11.5%)、リンパ節転移(5.7%)、局所再発(2.1%)であった⁹。以上より、根治切除された胃癌にて想定される再発形式は術後補助療法の有無によらず、腹膜転移、血行性転移、リンパ節転移が主であると考えられる。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が、術後42か月以降の再発は極めて稀である¹⁰。

2.1.7. 予後因子/予測因子

胃癌の予後に影響を与える因子は、Maruyamaらが多変量解析によるretrospectiveな予後因子の検討を行い、遠隔転移、深達度、リンパ節転移が最も重要と報告している¹¹。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報告された¹²。また、静岡がんセンターで行われた、短径10mm以上の所属リンパ節転移を有する患者を対象とした後ろ向き観察研究における多変量解析では、胃壁深達度およびリンパ節の大きさが独立した予後因子として抽出された¹³。JCOG1002試験計画時に胃がんグループにて実施したアンケート調査によれば、肝転移及び腹膜転移がなく、肉眼的にも病理組織学的にも大動脈周囲リンパ節に転移を認めた86例における3年生存割合は5%であった。さらに、国立がん研究センター中央病院のBulkyリンパ節転移陽性例(詳細な定義は2.1.8.2)に記載)に対する根治度B(胃癌取扱い規約第13版による)の切除後の3年生存割合は24%、5年生存割合は13%であった。以上の結果より、大動脈周囲リンパ節転移陽性例、Bulkyリンパ節転移陽性例(詳細は2.1.8.2)に記載)の予後は、リンパ節転移陽性例の中でもより不良とのコンセンサスが得られており、JCOG胃がんグループでも「高度リンパ節転移」との定義のもと、独立して治療開発が行われてきた。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1)HER2陽性胃癌を対象とした理由

HER2(human epidermal growth factor receptor type 2)はチロシンキナーゼ活性を持つ膜貫通型の上皮成長因子受容体であり、その発現および増幅の有無はIHC法(免疫組織化学法:immunohistochemistry)およびISH法(in situ hybridization)により診断される(以下HER2検査)。

乳癌では15-25%でHER2が過剰発現し、HER2の過剰発現と予後が相関することが広く知られている^{14,15}。国際共同試験として行われた、HER2過剰発現を認める(HER2陽性)転移性乳癌の第III相試験¹⁶にて、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ(trastuzumab)は、全身化学療法(アンスラサイクリンまたはパクリタキセル(アンスラサイクリン既治療例))単独に対してその併用による全生存期間の延長効果を示したことから、わが国では2001年4月にHER2陽性の転移性乳癌に対する治療薬として承認された。転移性乳癌におけるHER2過剰発現はトラスツズマブの強力な効果予測因子と考えられ、同様にHER2を標的とするlapatinib、pertuzumab、T-DM1などの新規薬剤の開発も進んでいる。また、トラスツズマブは単剤での有効性も認められており、術前および術後の補助化学療法(周術期化学療法)として単剤あるいは化学療法との併用で用いられている。このように、乳癌では転移性乳癌に対する化学療法のみならず周術期化学療法においてもHER2の過剰発現の有無が治療効果予測因子となることから、現在ではHER2陽性乳癌は乳癌の中でも独立した疾患群として治療開発が行われている。

一方、胃癌におけるHER2過剰発現の頻度および過剰発現と予後との相関に関しては、ACTS-GC試験の登録例におけるバイオマーカー解析の結果がASCO(American Society of Clinical Oncology)Annual Meeting 2011で報告された。胃癌におけるHER2過剰発現の頻度は13%であり、HER2過剰発現と予後との間に相関

はないというものであった¹⁷。一方、海外ではHER2が胃癌の予後因子であるとする報告もあり、HER2過剰発現が生存期間に与える影響については未だ結論が出ていない^{18,19}。

従来は、HER2の発現により治療内容が変更されることはなかったが、HER2陽性の切除不能進行・再発胃癌を対象に、国際共同第Ⅲ相試験が行われ、化学療法(カペシタビン capecitabine (Xeloda[®])+シスプラチン (CDDP):XP)に対するトラスツズマブの上乗せ効果が証明された(ToGA試験)²⁰。ToGA試験の結果、2011年3月に本邦においてトラスツズマブの「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能進行・再発胃癌」に対する治療薬として承認が得られた。さらにToGA試験の結果は、2011年7月に速報版として胃癌治療ガイドラインにも記載され、HER2陽性の切除不能進行・再発胃癌に対しては、トラスツズマブを含む化学療法が新たな標準治療であると考えられ、化学療法を行う前にHER2検査を行うことを推奨すると明記された²¹。今後は乳癌同様、HER2陽性胃癌は胃癌の中でも独立した一つの疾患群とされて治療開発が進むと考えられており、実際、乳癌に準じて、他の抗HER2薬であるラパチニブ、ペルツズマブ、T-DM1の臨床試験が終了もしくは進行中である。

以上より、JCOG胃癌グループでもHER2陽性胃癌については独立した疾患群として治療開発を行うこととした。

2) 高度リンパ節転移を有する胃癌を対象とした理由

術前化学療法は、①術前に施行するため化学療法のコンプライアンスが良い、②化学療法によってリンパ節転移などが縮小し根治切除割合が向上する、③微小転移に対して早期から化学療法が行えるなどの理由から、予後不良な進行胃癌に対して有効性が期待される。一方、術前の進行度の診断には限界があり、治療対象を選択するには注意が必要である。特に、実際は早期胃癌であるにもかかわらず、治療前診断で進行胃癌と診断され、本来必要のない術前化学療法が行われることを最小化する工夫が必要である。従って、術前化学療法の治療開発を行う際の対象は①予後不良であること、②病理学的にも進行癌である可能性が極めて高いこと、を満たす必要がある。

術前診断で高度リンパ節転移を有する胃癌は、肉眼的に病変を完全切除したとしても予後が不良であり、その多くは病理学的にも進行癌であると考えられる。

本試験では以下のa)～c)の3つを高度リンパ節転移として定義する(a)、b)に関しては図2.1.8.a参照)。

- a) 大動脈周囲リンパ節(No.16 a2/b1)転移: 上腹部造影CTにて、No.16 a2/b1に長径10 mm以上のリンパ節を認める場合(図2.1.8.a点線の円)。
- b) Bulkyリンパ節転移: 上腹部造影CTにて、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(リンパ節: No.14v)で、以下の①、②のいずれかを満たすリンパ節を認める場合(図2.1.8.a実線の円)。
 - ① 長径15 mm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30 mm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)
- c) 短径15 mm以上の領域リンパ節転移: 上腹部造影CTにて、領域リンパ節(No.1～12、No.14v)で、短径15 mm以上のリンパ節を認める場合。