

## 日本胃癌学会ガイドライン作成委員会速報

### 【速報公開の経緯】

胃癌に関する重要な研究成果のうち、胃癌治療ガイドラインの内容に変化を与えるようなものがあれば、迅速に web-site など公開することが求められています。ガイドライン作成委員会では、委員会で検討すべき成果として、JCOG9501 (胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的意義に関する研究)、 ACTS-GC (進行胃癌に対する術後補助化学療法としての TS-1 の有用性の検討)、 N-SAS-GC (UFT を用いた胃癌術後補助化学療法に関する研究)、 MAGIC Trial (ECF(Epirubicin+CDDP+5FU)の補助化学療法としての有用性の検討、N Engl J Med 2006;355:11-20) の4つを取りあげました。検討の結果 JCOG9501 と ACTS-GC が、ガイドラインの内容を変える重要な研究成果であるとの結論に達しました。これを評価委員会 (坂田委員長) に提出し評価を頂いた上で、理事会でご承認を頂きましたので、以下にその概要についてご紹介いたします。

### 【速報】

速報 1.JCOG9501 (胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的意義に関する研究)  
(42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta, U.S.A.,  
Jun 2006)

(目的) 進行胃癌に対する胃切除術において、標準的 D2 に大動脈周囲リンパ節郭清を加えることにより予後が改善するか否かを、第 III 相試験において検証した。

(対象) 深達度が T2SS 以上の進行胃癌。(選択基準) 1. 組織生検で腺癌と診断された胃癌症例 2. 年齢 75 歳以下 3. 深達度 SS-SI で、根治 A もしくは B の切除が可能と判定された症例 4. 術中洗浄細胞診が陰性 5. 呼吸機能で 1 秒率が 50%以上あり、Room air で PaO<sub>2</sub> が 70mmHg 以上の症例 6. CCr が 50ml/min 以上 7. 本研究の概要を説明し、原則として本人から informed consent を得られた患者とした。

(除外基準) 1. 残胃に発生した癌もしくは 4 型胃癌 2. N4(+)および主座が A 領域以外にある N3(+)の症例、ただし N4(-)の判定は触診および肉眼的所見により、サンプリングは行わない 3. 胃以外の同時性重複癌。ただし、子宮頸癌の carcinoma in situ、大腸癌の focal cancer in adenoma は除外としない 4. 異時性重複癌で治療後再発があるか、無再発でも 10 年以上経過していない症例 5. 心筋梗塞の既往が確実または Master two step で陽性の患者 6. 肝硬変または ICG 15 が 10%以上の慢性肝機能障害患者 7. 他の臨床試験に登録している患者とした。

(介入) 試験は D2 リンパ節郭清を伴う胃切除を行う A 群 (263 例) と、D2 に大動脈周囲リンパ節郭清を加える胃切除を行う B 群 (259 例) に分けて行われた。

(評価項目) 主要アウトカム評価項目:を(Primary outcomes)全生存期間とし、副次アウトカム評価項目を(Key secondary outcomes)無再発生存期間、手術合併症発生割合、手術死亡発生割合、術後入院期間、QOL とした。(結果) 3 年および 5 年生存率は A 群で 76.4%、69.2%、B 群で 76.4%、70.3%であり差はなかった。

(結論) 根治可能な進行胃癌に対して予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでない。

速報 2.ACTS-GC (2007 年の ASCO-GI および日本胃癌学会で進行胃癌に対する術後補助化学療法としての TS-1 の有用性が報告された。Sakuramoto,S.,et al, Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine, New Eng J Med, 357:1810-1820, 2007)

(研究背景) これまで、胃癌術後の補助化学療法については有用性が証明されていなかった。2005 年に NSAS-GC の結果から T2 で N1 および N2 症例に対する UFT の有効性が報

告されたが、不十分なサンプルサイズ、手術単独群の低い生存率などが問題とされ evidence として確立されるには至らず、confirmation study が必要との意義づけであった。胃癌治療ガイドラインにおける「meta-analysis で有用性が示唆される状況を考慮すると速やかに標準的な術後補助化学療法のレジメンを確立するために、積極的な臨床試験への取り組みが重要である」という記述を受けて本試験は開始された。

(対象と目的) 根治 A,B 手術を受けた Stage II (ただし T1 症例を除く)、Stage IIIA そして Stage III B の胃癌症例を対象として、手術単独に対する TS-1 を用いた術後補助化学療法の有用性について検証することを目的としており primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint は無再発生存期間と術後 TS-1 投与の安全性であった。

(適格基準) ①組織学的に胃癌であることが確認された症例。②リンパ節郭清が D2 以上で、総合的根治度 A または B の症例。③総合所見で Stage II (T1 を除く)、IIIA または IIIB の症例。④肝転移⑤腹膜転移⑥遠隔転移がなく、腹腔細胞診陰性の症例。⑦年齢が 20 歳以上 80 歳以下の症例⑧外科治療以外の前治療が実施されていない症例。⑨手術後 6 週以内で、経口投与可能な症例。⑩重篤な術後合併症がなく、術後の検査値が以下の基準を満たす症例。白血球数：施設基準値下限以上または 4,000/mm<sup>3</sup> 以上、血小板数：100,000/mm<sup>3</sup> 以上、血清総ビリルビン：1.5mg/dl 以下、AST, ALT：施設基準値上限の 2.5 倍以下、血清クレアチニン：施設基準値以下。⑪文書にて同意が得られている症例。

(試験のデザイン) 根治術後 6 週間以内に中央登録し TS-1 群と手術単独群が割付された。症例登録：2001 年 10 月から 2004 年 12 月までのあいだに 1059 例が登録され、うち 1034 例が適格とされた。内訳は TS-1 群が 515 例であり、手術単独群が 519 例であった。両群間で背景因子に差は見られなかった。プロトコール治療継続率：TS-1 群のコンプライアンスは 3 ヶ月で 87.4%、6 ヶ月で 77.9%、12 ヶ月で 65.8%であった。中止理由は患者の希望や医師の判断によるものが多くを占めた。なお、NCI-CTC(Ver.2.0)による Grade3 以上の有害事象は両群ともにきわめて低率であった。

(第 1 回中間解析の結果を受けた効果・安全性評価委員会の審議結果) 2006 年 6 月 20 日に効果・安全性評価委員会が開催された。有効性の早期中止基準が  $p=0.0011$  と設定されていたが、登録終了 1 年後 (2005 年 12 月) の中間解析結果の結果全生存期間では登録例で  $p=0.0016$ 、適格例で  $p=0.0008$ 、そして無再発生存期間では  $p=0.0002$  の両群間の有意差が認められた。これを受けて委員会は TS-1 による補助化学療法は有効と判断し、試験の早期中止と現時点での予後データに基づいた解析結果を公表するように勧告し、2006 年 7 月 14 日に開催された試験調整委員会はこの勧告を受け入れた。

(有効性の解析結果) Median follow-up 期間が術後 3 年であった 2006 年 6 月 30 日時点での予後データの結果では全生存期間では TS-1 群で 80.5%、手術単独群が 70.1%であった ( $p=0.0024$ )。また、無再発生存期間では TS-1 群が 72.2%、手術単独群が 60.1%であった ( $p<0.0001$ )。(結語) 胃癌術後補助化学療法としての TS-1 投与は安全にして有効であり、Stage II、III 胃癌手術後の標準治療になると考えられた。

**【評価委員会による速報の評価】**

胃癌ガイドライン評価委員会（坂田委員長）

おおむね今回の速報の選択やその内容に賛同する。

これらの4件がいかんにして選択されたかはべつとして、それがどう客観的に判断されたかがよくわかるものである。一方で作成委員会での速報への記載基準などが明確でないことから今後の課題として基準の一般化が必要とも言える。

抗がん剤を取り上げる場合、日本人を対象とするものが一般向けには必要であり、JCOG9912試験結果やSPIRITS試験結果がすでに報告されたことから今後は抗がん剤の羅列しているガイドラインの逐次改定が必須である。

**【解説】**

速報1. 大動脈周囲リンパ節を再発予防のために郭清することの意義は不明であった。本研究は技術レベルが一定以上の施設において、治癒切除が行われた進行胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清効果をみたものである。その結果は標準的D2郭清と大動脈周囲郭清とでは、術後の生存率に全く差が認められなかった。根治可能な進行胃癌に対して予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでないと結論された。

速報2. Stage IIおよびStage III胃癌の根治手術後の補助化学療法はその有用性が十分証明されておらず、ガイドライン第2版でも標準的治療は手術単独とされている。本研究はStage IIおよびStage III胃癌の根治手術後の補助化学療法として、TS-1の内服が3年生存率を向上させることを証明したものである。差が明確に示されたため、研究は中止を勧告され終了した。有意の差が証明されたとしても、ただひとつの臨床試験の成績から、ガイドラインを変更することへの疑問や、5年間成績をフォローしていないことなどから、B評価をつけた委員が2名あった。他の15名の委員はA評価であり、胃癌術後補助化学療法としてのTS-1投与は安全にして有効であり、現在のところStage II、III胃癌手術後の標準治療としてよいという結論に達した。ただし、安全とはいえ使用に当たっては、副作用に十分な配慮が必要である。

## 参考資料

### 日本胃癌学会ガイドライン作成委員会速報版の構成

- (1) 名称：日本胃癌学会ガイドライン作成委員会速報
- (2) 目的：日本胃癌学会胃癌治療ガイドラインの内容に大きな変化をもたらす可能性のある研究成果を紹介し、現時点でのガイドライン作成委員会の見解を明らかにする。
- (3) 対象研究：国内外の主要な学会などで発表された胃癌に関する研究成果
- (4) 期間：1年に2回程度
- (5) 内容と構成：
  - (ア) 研究タイトル
  - (イ) 研究の要旨（論文であれば構造化抄録）
  - (ウ) ガイドライン作成委員会としての見解
  - (エ) ガイドライン作成上の評価
    - A,B,Cの3段階に分類
      - ① A：ガイドラインの内容を変更させる重要な成果
      - ② B：ガイドラインの内容を変更させるには至らないが、参考にするべき重要な成果
      - ③ C：ガイドラインの内容に影響を与えない成果
- (6) 公表までの手順
  - (ア) ガイドライン作成委員会で候補となる研究成果についてリストアップ（年2回）
  - (イ) 当該研究に直接関わらなかった担当者が案を作成
  - (ウ) ガイドライン作成委員会で検討のうえ、ガイドライン評価委員会に提出
  - (エ) 評価委員会の回答を検討の上、作成委員会の最終案を理事会に提出
  - (オ) 理事会で承認された速報を、日本胃癌学会ホームページ、および日本胃癌学会ニュースに掲載
  - (カ) 速報の内容は、一般の人々や報道関係者にもわかるように配慮する

上記に基づく、ガイドライン委員会委員の評価集計

研究名	A 評価	B 評価	C 評価	判定
JCOG9501	17	0	0	掲載
ACTS-GC	15	2	0	掲載
NSAS-GC	7	10	0	保留
MAGIC	1	12	4	保留