



Plenary Session 1 ここがかわる胃癌治療のガイドライン

PLS1-1

第5版ガイドライン改訂に向けて

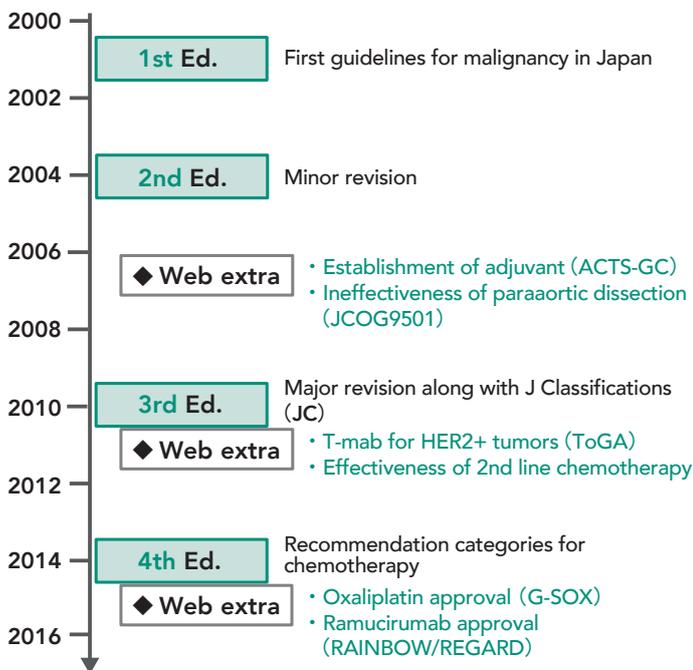
Introduction to the 5th edition of JGCA Treatment Guidelines (GL-5)

演者：がん研究会有明病院 消化器センター長／胃癌治療ガイドライン作成委員会 委員長 佐野 武 先生

Quick Review

現在、改訂作業が進む胃癌治療ガイドライン第5版について、その基本方針と変更点の概要が報告された。胃癌治療ガイドラインは、2001年に初版が発行され、現在、2014年改訂の第4版が最新版である。第5版では、外科治療（減量手術、脾摘、網嚢切除術）、内視鏡治療の絶対適応病変の拡大、化学療法レジメンの追加など、新たなエビデンスに基づいた改訂が行われる。加えて、従来の教科書形式にEBM形式を一部取り込み、さらに多くのクリニカルクエスチョンと回答を掲載することなどが主な改訂点として挙げられ、胃癌取り扱い規約第15版やUICC第8版で提案される新たなStage分類の定義も考慮して改訂作業が進められている。

図 胃癌治療ガイドラインのあゆみ



- 胃癌治療ガイドラインは、2001年に初版が発行されて以降、現在、第4版が最新版である。
- 2004年の第2版発行以降は、エビデンスが新たに認められた治療法は、「速報」として学会ホームページ上に提示されるようになった。
- 第3版では胃癌取り扱い規約の改訂に合わせた大幅な改訂が行われ、胃癌取り扱い規約と胃癌治療ガイドラインの位置づけが明確に区別された。
- 第4版では化学療法のレジメンに推奨度が記載されるようになった。

表1 胃癌治療ガイドライン第5版発行へ向けて

◆ New evidence !

- Reduction surgery, splenectomy, bursectomy...
- Expansion of "Absolute indication" of ESD
- New chemotherapeutic agents, regimens...

◆ Style change

- Fusion of Textbook style and EBM style
- More clinical questions and best possible answers

◆ Together with JC-15/UICC-8

- New stage-grouping based on IGCA Project

- 外科治療では減量手術、脾摘、網嚢切除術、内視鏡治療ではESDの絶対適応病変の拡大、化学療法では新規薬剤やレジメンに関して、新たなエビデンスに基づく改訂が加えられる。
- 従来の教科書形式にEBM形式を一部取り込み、さらに多くのクリニカルクエスチョンとそれに対する回答・解説を加える。
- 胃癌取り扱い規約第15版やUICC第8版で提案される新たなStageの定義も考慮し、改訂作業を進める予定である。

表2 胃癌治療ガイドライン第5版の作成委員会

◆ Surgery (9)

- Baba H (Kumamoto U)
- Fukagawa T (NCCH)
- Kodera Y (Nagoya U)
- Kojima K (Tokyo Med Den U)
- Sano T (CIH)
- Sasako M (Hyogo U)
- Seto Y (Tokyo U)
- Shimada H (Toho U)
- Tsuburaya A (Fukushima U)

◆ Medical Oncology (6)

- Baba E (Kyushu U)
- Boku N (NCCH)
- Muro K (Aichi CC)
- Sato A (Hirosaki U)
- Shitara K (NCCE)
- Yamaguchi K (CIH)

◆ Endoscopy (2)

- Ono H (Shizuoka CC)
- Fujishiro M (Tokyo U)

◆ Pathology (1)

- Ochiai A (NCCE)

- 胃癌治療ガイドライン第5版作成委員会は、外科、病理、腫瘍内科、内視鏡科の18名の委員により構成されている。
- 全体会議やメール会議を重ねて、改訂の準備に当たってきた。



Plenary Session 1 ここがかわる胃癌治療のガイドライン

PLS1-2

次期胃癌治療ガイドラインのコンセプト

The Concepts of Upcoming Guideline for Gastric Cancer Treatment

演者：東邦大学 医学部 外科学講座 島田 英昭 先生

Quick Review

次期改訂予定の胃癌治療ガイドライン（第5版）の作成コンセプトと手順について報告された。

日本の胃癌治療ガイドラインは、従来、臨床に寄り添った形の「教科書形式」で記述されてきたが、近年、ガイドラインの質の評価という観点から、「MINDS形式」による作成が求められている。そこで、胃癌治療ガイドライン（第5版）は、これまでの教科書形式にMINDS形式を部分的に採用する折衷案とした。また、治療アルゴリズムの主な課題を検討するために30~40のクリニカルクエスチョンを選定し、4つの推奨レベルで評価することとした。

表1 背景

- ◆ The format of previous guidelines were mainly displayed as a textbook style.
- ◆ Previous series were the “best seller series of guidelines” and cool for clinical practice.
- ◆ Because, those format was completely different from MINDS recommended style, previous guidelines could not get high score by means of “guideline quality evaluation”.

- 従来のガイドラインは「教科書形式」で記述されてきたが、「MINDS 推奨形式」とは異なるため、ガイドラインの質の評価という意味で、高い客観的評価は得られなかった。

表2 胃癌治療ガイドライン（第5版）の全体像

- ◆ Upcoming 5th edition guideline will be established “partially” based on MINDS instruction how to make up the clinical guideline.
- ◆ Based on compromise style with previous “Textbook style” and “MINDS style”, this guideline will provide standardized indication of utmost treatment modality according to the clinical stage of each patient.

- 次期改訂予定の胃癌治療ガイドライン（第5版）は、これまでの教科書形式とMINDS形式の折衷案で作成する。

表3 フォーマット

- ◆ Based on scientific evidence and/or specialist’s consensus as possible as we pursue by using systematic review or modified Delphi method.
- ◆ A total of 30~40 clinical questions were selected to discuss key issues in the treatment algorithm.
- ◆ Based on four levels of recommendation.
 - Strongly recommend to do....
 - Weakly recommend to do....
 - Weakly recommend not to do....
 - Strongly recommend not to do....

- 胃癌治療ガイドライン（第5版）では、治療アルゴリズムの主な課題を検討するために30~40のクリニカルクエスチョンを選定し、4つの推奨レベルで評価することとした。

表4 MINDS診療ガイドライン作成マニュアル 2014年版

- ◆ Systematic reviews have been performing by working group member to make up concise statements to answer clinical questions.
- ◆ This guideline will contain accuracy of clinical tumor staging as appendix.
- ◆ Quality Indicators were contained.
- ◆ This guideline will be evaluated by using GRADE and/or AGREE methods.

Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development 2014
Publication: February 1, 2015. Version 1.0
Editorial Supervisors: Tsuguya Fukui, Naohito Yamaguchi
Editors: Toshio Morizane, Masahiro Yoshida, Noriko Kojimahara

MINDS 診療ガイドライン作成マニュアル 2014年版に基づき、胃癌治療ガイドライン（第5版）では以下の内容が網羅される予定である。

- システマティックレビューはワーキンググループにより、クリニカルクエスチョンに答える形式で簡潔な文章にまとめられる。
- 腫瘍 Staging の正確性も掲載される。
- Quality Indicators (QI) も掲載される。
- GRADE や AGREE といった基準に即して、評価される。



Plenary Session 1 ここがかわる胃癌治療のガイドライン

PLS1-3

新・胃癌治療ガイドラインにおける、内視鏡治療領域の改訂点

What would change at the endoscopy section in the next version of JGCA guidelines?

演者：東京大学医学部附属病院 光学医療診療部 藤城 光弘 先生

Quick Review

次期改訂胃癌治療ガイドライン(第5版)の内視鏡的切除の項に関する変更点が報告された。内視鏡的切除の適応基準については、リンパ節転移のリスクと長期予後に関するエビデンスの有無によって絶対適応病変と適応拡大病変が再定義された。また、適応外病変は設定せず、相対適応病変が新たに定義された。JCOG0607試験¹⁾の結果を受け、従来、Endoscopic submucosal dissection (ESD)の適応拡大病変であった「2cmを超えるUL(-)の分化型cT1a」および「3cm以下のUL(+)の分化型cT1a」が絶対適応へと拡大された。

1) Hasuike N, et al. Gastric Cancer 2017; DOI 10.1007/s10120-017-0704-y.

表1 内視鏡的切除の適応病変の定義

- ◆ **Absolute indication**
<1% (95%CI) of nodal metastasis plus long-term results in similar with those of gastrectomy with lymphadenectomy
- ◆ **Expanded indication**
<1% (95%CI) of nodal metastasis, but still lacking long-term results in similar with those of gastrectomy with lymphadenectomy
- ◆ **Out of indication:** Not applicable
- ◆ **Relative indication**
Early gastric cancer except the above, considering patients status (Standard treatment must be gastrectomy with lymphadenectomy)

- 絶対適応病変は、「リンパ節転移の確率が<1%(95%CI)で、リンパ節郭清を伴う胃切除術と同程度の長期予後が得られている場合」と定義された。
- 適応拡大病変は、「リンパ節転移の確率が<1%(95%CI)で、リンパ節郭清を伴う胃切除術と同程度の長期予後に関するデータが不十分の場合」と定義された。
- 相対適応病変が新たに定義され、「絶対適応、適応拡大病変以外の早期胃癌の場合に患者の状態に応じて行うこと(ただし、標準治療はリンパ節郭清を伴う胃切除術とする)」とされた。

図1 内視鏡的切除の適応

Depth	Ulcer	Differentiated		Undifferentiated	
		≤2cm	>2cm	≤2cm	>2cm
cT1a (M)	UL (-)	■	■	■	□
	UL (+)	■	■	□	□
cT1b (SM)	SM1	■	■	□	□
	SM2	□	□	□	□

- Absolute indication for standard EMR/ESD
- Absolute indication for standard ESD
- Expanded indication for ESD as an investigational treatment
- Relative indication

- JCOG0607試験の結果を受け、「2cmを超えるUL(-)の分化型cT1a」および「3cm以下のUL(+)の分化型cT1a」はESDの絶対適応病変となった。

図2 根治性の評価

Depth	Ulcer	Differentiated		Undifferentiated	
		≤2cm	>2cm	≤2cm	>2cm
pT1a (M)	UL (-)	■	■	■	□
	UL (+)	■	■	□	□
pT1b (SM)	SM1	■	■	□	□
	SM2	□	□	□	□

en bloc resection and HM0, VM0, ly (-), v (-) and

- Curative resection
- Expanded curative resection
- Others

- JCOG0607試験で用いられた基準をもとに、一括切除が行われ切除標本が、「2cmを超えるUL(-)の分化型pT1a」と「3cm以下のUL(+)の分化型pT1a」は治癒切除に含めることとされた。

表2 非治癒切除例に対する後治療の方針

- Surgical treatment should be performed after categorizing in others, especially with possible nodal metastasis (e.g., >3%).
- In case of close follow-up, the likelihood of nodal metastasis should be explained according to the data of possible recurrence. It is also important to explain the likelihood of no rescue by surgery, when recurrence is occurred in this situation.

Depth	UL	Differentiated		Undifferentiated		Ly, V
		≤2cm	>2cm	≤2cm	>2cm	
M	UL (-)	0% (0/437)	0% (0/493)	0% (0/310)	2.8% (6/214)	ly0, v0
		0~0.7%	0~0.6%	0~0.96%	1.0~6.0%	
	UL (+)	0% (0/488)	3.0% (7/230)	2.9% (8/271)	5.9% (44/743)	
		0~0.6%	1.2~6.2%	1.2~5.7%	4.3~7.9%	
SM1	≤3cm	0% (0/145)	2.6% (2/78)	10.6% (9/85)		
	>3cm	0~2.6%	0.3~9.0%	5.0~19.2%		

NCCH data, from JGCA guideline (ver. 3), October, 2010

- 非治癒切除例では、後治療として外科的切除を行うべきであり、慎重にフォローアップするとともに、リンパ節転移のリスクをしっかりと説明することが重要である。



Plenary Session 1 ここがかわる胃癌治療のガイドライン

PLS1-4

新ガイドラインにおける外科治療

Surgical Treatment in the 5th Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines

演者：熊本大学大学院 消化器外科学 馬場 秀夫 先生

Quick Review

次期改訂予定の胃癌治療ガイドライン（第5版）における外科的切除の項について、新たなエビデンスをもとに改訂されるポイントが報告された。

- ・REGATTA試験¹⁾の結果、非治癒因子を1つ有する進行胃癌患者に対し、化学療法に外科的切除を追加することの優位性は示されなかった。
- ・JCOG0110試験²⁾では、大彎に浸潤のない噴門側胃癌で胃全摘を行った患者に対する脾摘の有用性が検討されたが、脾摘により術後合併症が増加する一方、生存期間の延長は認められなかったため、これらの患者では脾摘は実施すべきでないと結論された。
- ・JCOG1001試験³⁾では、cT3/T4の胃癌に対する網膜切除の有用性が検討されたが、生存期間の延長を認めず、推奨できないとされた。
- ・食道胃接合部癌に対するリンパ節郭清の有用性を検討した報告⁴⁾では、胃遠位側のリンパ節の完全郭清は不要であることが示された。

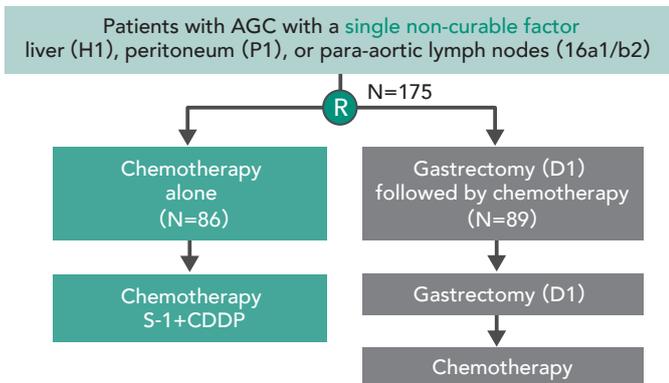
1) Fujitani K, et al. Lancet Oncol 2016; 17: 309-318.
2) Sano T, et al. Ann Surg 2017; 265: 277-283.

3) Terashima M, et al. ASCO-GI 2017 (Abst#5).
4) Yamashita H, et al. Gastric Cancer 2017; 20 (Suppl 1): 69-83.

図1 REGATTA試験¹⁾

Study Design

"Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial"

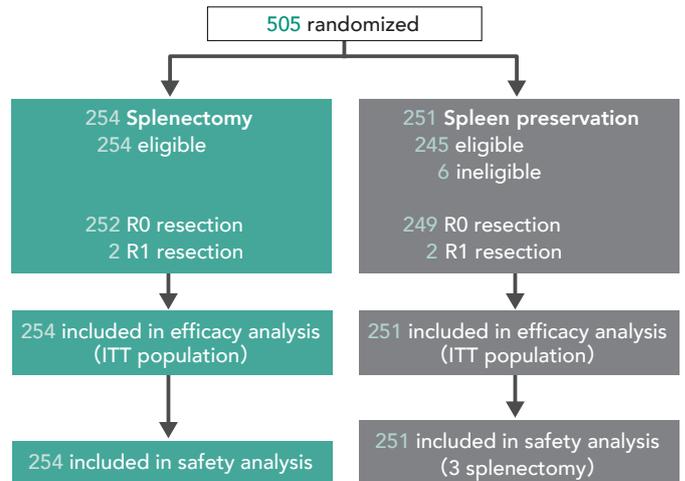


- REGATTA試験は非治癒因子を1つ有する進行胃癌患者に対する外科的切除+化学療法群と化学療法単独群の治療成績を比較検討したランダム化第Ⅲ相臨床試験である。
- 化学療法と比較して、外科手術後に化学療法を併用しても生存期間の延長は得られなかった。
- 特に、胃上部1/3に腫瘍がある症例に外科的切除と化学療法を実施することで、全生存期間の有意な短縮が認められた。
- 胃上部1/3に腫瘍がある症例では、化学療法単独群と比較して外科的切除+化学療法群では約半分のコース数しか実施できなかった。

図2 JCOG0110試験²⁾

Study Design

"Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma" (JCOG0110)



- JCOG0110試験は、大彎に浸潤のない噴門側胃癌に対して胃全摘を行った患者を対象に、脾摘の有無による予後を検討したランダム化第Ⅲ相臨床試験である。
- 脾摘によって術後合併症が増加する一方で、生存期間の延長は認められなかったことから、大彎に浸潤のない患者では脾摘は実施すべきでないと考えられる。
- 大彎に浸潤のある噴門側胃癌に対する予防的な脾摘の有用性は、今後の検討課題である。

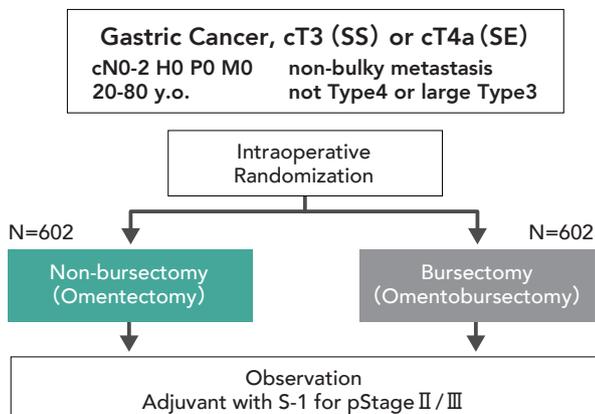


PLS1-4 新ガイドラインにおける外科治療

図3 JCOG1001試験³⁾

Study Design

“Primary results of a phase III trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer” (JCOG1001)



- JCOG1001試験は漿膜下層または漿膜浸潤のある胃癌(cT3/T4)患者に対する網嚢切除の有用性を検討したランダム化第Ⅲ相臨床試験である。
- 網嚢切除術により出血量や手術時間が増加する一方で、生存期間の延長および腹膜再発の抑制は認められなかったため、cT3/T4胃癌患者に対する標準治療として網嚢切除を実施することは推奨されないとされた。

図4 食道胃接合部癌に対するリンパ節郭清の有用性を検討した報告⁴⁾

Study Design

“Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma”

- ◆ Questionnaire-based national retrospective study
- ◆ 273 institutes of the JGCA and JES
- ◆ The patients with EGJ carcinoma who underwent R0
- ◆ Tumors of 40mm or less in dimension
- ◆ 2,807 cases (adeno: 2,384, SCC: 370, other: 53 cases)

- 胃癌治療ガイドライン(第4版)では、2012~2013年に集積された273施設の患者データのレトロスペクティブ解析をもとに、食道胃接合部癌に対するリンパ節郭清のアルゴリズムが提唱された。今回、このうち基準を満たした2,807例のデータを集計した結果が報告された。
- 胃遠位側のリンパ節の完全郭清は不要であることが示された。
- 縦隔の郭清の有用性については、症例数が少なかったことから、結論は得られていない。

表 各試験結果のまとめ

試験名	評価項目	主な結果
REGATTA試験 ¹⁾	OS	<ul style="list-style-type: none"> ・ OS中央値(主要評価項目): 化学療法単独群 16.6ヵ月 vs. 外科的切除+化学療法群 14.3ヵ月、$p=0.70$ (片側log-rank検定)、HR 1.09 (95%CI 0.78-1.52) ・ 胃上部1/3に腫瘍がある症例のサブグループ解析: HR 2.23 (95%CI 1.14-4.37)、$p=0.017$ (両側、Cox比例ハザードモデル)
	化学療法の実施コース数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胃上部1/3に腫瘍がある症例のサブグループにおける化学療法実施コース数中央値: 化学療法単独群 6 (四分位範囲4-8) コース vs. 外科的切除+化学療法群 3 (2-5) コース
JCOG0110試験 ²⁾	OS	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5年OS(主要評価項目): 脾摘群 75.1%、脾温存群 76.4%、HR 0.88 (90.7%CI 0.67-1.16) [非劣性の検定: $p=0.025$]
	術後合併症	<ul style="list-style-type: none"> ・ 術後合併症(副次評価項目): 脾摘群 30.3% vs. 脾温存群 16.7% ($p=0.0004$)
	出血量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血量中央値(副次評価項目): 脾摘群 390.5mL vs. 脾温存群 315mL ($p=0.025$)
JCOG1001試験 ³⁾	OS	<ul style="list-style-type: none"> ・ OS中央値(主要評価項目): $p=0.68$ (層別片側log-rank検定)、HR 1.07 (95%CI 0.81-1.42)
	RFS	<ul style="list-style-type: none"> ・ RFS中央値(副次評価項目): $p=0.73$ (片側log-rank検定)、HR 1.07 (95%CI 0.86-1.34)
	手術時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 手術時間中央値(副次評価項目): 網嚢非切除群 222分、網嚢切除群 254分 ($p<0.001$)
	出血量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血量中央値(副次評価項目): 網嚢非切除群 230mL、網嚢切除群 330mL ($p<0.001$)

HR: ハザード比、OS: 全生存期間、RFS: 無再発生存期間



Plenary Session 1 ここがかわる胃癌治療のガイドライン

PLS1-5

ここが変わるガイドライン：
切除不能・再発胃癌に対する化学療法（案）

Japanese Gastric Cancer Treatment Guideline to be Revised for Chemotherapy of Advanced Gastric Cancer

演者：国立がん研究センター中央病院 消化管内科 朴成和先生

Quick Review

次期改訂予定の胃癌治療ガイドライン（第5版）で示される化学療法の推奨度および治療アルゴリズムについて報告された。術後補助化学療法では、治癒切除術を実施した Stage II / III の症例に対し、S-1、カベシタビン+オキサリプラチン (CapeOX) 療法がともに推奨度 1A とされた。切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法についてはアルゴリズム案が報告され、一次化学療法では HER2 陰性例、陽性例ともに 5-FU 製剤と白金製剤の併用療法を標準治療とし、S-1+シスプラチン (SP) 療法、カベシタビン+シスプラチン (Cape+CDDP) 療法が推奨度 1A とされた。HER2 陽性例ではこれにトラスツズマブ (T-mab) を併用することが推奨された。二次化学療法では唯一、週1回パクリタキセル (wPTX) + ラムシルマブ (RAM) 併用療法が推奨度 1A となり、単剤レジメンは推奨度 2A~3A とされた。

表1 推奨度：術後補助化学療法

Voting in the subcommittee of medical oncologist in the guideline committee of JGCA
Adjuvant chemotherapy

Subjects	Regimen	Final*1	Agreement
Adjuvant Cx Stage II / III	S-1	1A	6
	CapeOX	1A	6

*1 1: "実施する"ことを推奨する
A: 効果の推定値に強く確信がある

- Stage II/III 症例に対する術後補助化学療法は、S-1、CapeOX 療法ともに、化学療法委員の全員一致で推奨度 1A とされた。

表2 推奨度：一次化学療法（HER2陰性）

Voting in the subcommittee of medical oncologist in the guideline committee of JGCA
1st line chemotherapy (HER2 negative)

Subjects	Regimen	Final*2	Agreement
1st line chemotherapy	FP	2B	6
	SP	1A	5
	Cape+CDDP	1A	5
	SOX	1B	5
	CapeOX	2A	5
	FOLFOX	2A or 2B	4
	S-1+DTX	2B	6

*2 2: "実施する"ことを提案する
B: 効果の推定値に中程度の確信がある

- HER2 陰性の切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法では、SP 療法、Cape+CDDP 療法が推奨度 1A とされた。

表3 推奨度：一次化学療法（HER2陽性）

Voting in the subcommittee of medical oncologist in the guideline committee of JGCA
1st line chemotherapy (HER2 positive)

Subjects	Regimen	Final	Agreement
1st line chemotherapy for HER2(+)	FP+T-mab	2A	6
	SP+T-mab	1B	6
	Cape+CDDP+T-mab	1A	6
	SOX+T-mab	No comment	6
	CapeOX+T-mab	2B	6
	FOLFOX+T-mab	No comment	6

- HER2 陽性の切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法では、Cape+CDDP+T-mab が推奨度 1A、SP+T-mab が推奨度 1B とされた。

表4 推奨度：二次化学療法

Voting in the subcommittee of medical oncologist in the guideline committee of JGCA
2nd line chemotherapy

Subjects	Regimen	Final*3	Agreement
2nd line chemotherapy	wPTX+RAM	1A	6
	wPTX	2A	6
	3wPTX	2C	5
	DTX	2A	6
	wNab-PTX	2A	6
	3wNab-PTX	3A	6
	CPT-11	2A	6
	Ramucirumab	2A	6

*3 3: "実施しない"ことを提案する
C: 効果の推定値に対する確信は限定的である

- 切除不能進行・再発胃癌に対する二次化学療法では、wPTX + RAM 併用療法のみが推奨度 1A とされた。
- 単剤レジメンである wPTX、ドセタキセル、週1回アルブミン懸濁型パクリタキセル (wNab-PTX)、イリノテカン、RAM は推奨度 2A とされた。



PLS1-5

ここが変わるガイドライン：
切除不能・再発胃癌に対する化学療法（案）

表5 推奨度：三次化学療法

Voting in the subcommittee of medical oncologist in the guideline committee of JGCA

3rd line chemotherapy

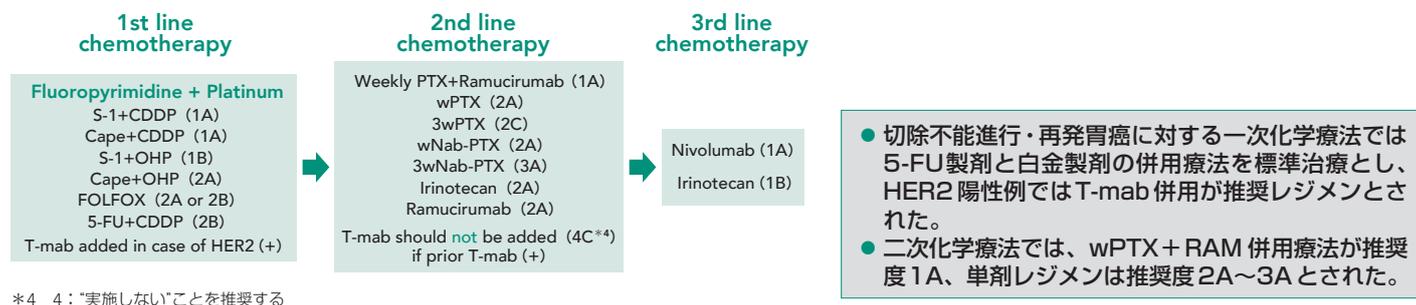
Subjects	Regimen	Final	Agreement
3rd line chemotherapy	CPT-11	1B	5
	Nivolumab	1A	6

- 切除不能進行・再発胃癌に対する三次化学療法では、ニボルマブが推奨度1A、イリノテカンが推奨度1Bとされた。

※ニボルマブは本邦では胃癌は適応外（2017年3月現在）



切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法のアルゴリズム（草案）



*4 4：“実施しない”ことを推奨する