

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3

「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

国立国際医療研究センター研究開発費 20-A-1014

「胃癌の微量生検組織を用いた DNA 修復能・がん抗原性解析による抗がん剤治療の最適化」

# JCOG1013A1

JCOG1013「切除不能進行・再発胃癌を対象とした S-1/シスプラチン併用(CS)療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1 併用(DCS)療法のランダム化第Ⅲ相試験」の附随研究

化学療法を施行した進行胃癌におけるバイオマーカーに関する研究計画書 ver. 1.0

Confirmatory study of the prognostic molecular biomarker in patients  
with advanced gastric cancer.

グループ代表者: 寺島 雅典

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

研究代表者 : 山田 康秀

国立国際医療研究センター がん総合診療センター

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

研究事務局: 岩佐 悟

国立がん研究センター中央病院 消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

病理研究事務局: 関根 茂樹

国立がん研究センター中央病院 病理科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究事務局: 高橋 直樹

埼玉県立がんセンター消化器内科

〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 780

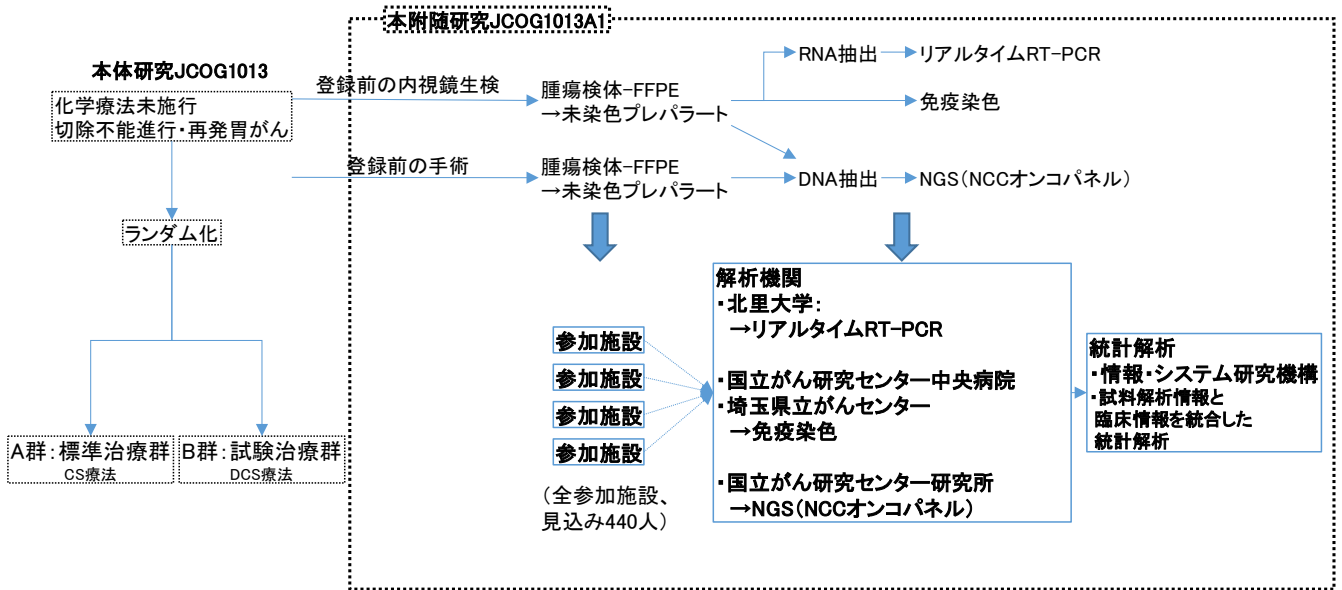
病理研究事務局: 平岡 伸介

国立がん研究センター中央病院 病理科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

JCOG1013「切除不能進行・再発胃癌を対象とした S-1/シスプラチン併用(CS)療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1 併用(DCS)療法のランダム化第Ⅲ相試験」の登録患者において、以下を検討する。

#### 1) 目的 1:

胃癌組織内の excision repair cross-complementation group 1(ERCC1)の mRNA およびタンパク発現量、thymidylate synthase(TS)の mRNA 発現量の予後因子としての意義を検証する。

#### 2) 目的 2:

次世代シーケンサーで得られた薬剤感受性予測に有望な遺伝子変化および遺伝子変異数や PD-L1 タンパク発現量等、胃癌の組織型と CS 療法および DCS 療法の治療効果や予後との関連を探索的に検討し、化学療法を施行した胃癌患者の臨床情報とゲノム情報を統合したベースラインデータを記述する。

### 0.3. 対象

JCOG1013「切除不能進行・再発胃癌を対象とした S-1/シスプラチン併用(CS)療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1 併用(DCS)療法のランダム化第Ⅲ相試験」に登録された計 741 人の患者のうち、試料の外部提供に関する施設倫理審査委員会(IRB:Institutional Review Board)承認に基づく研究機関の長の研究実施許可が得られ、以下の選択規準を満たす患者を対象とする。

#### 対象患者の選択規準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究の登録適格例とする。

- 1) JCOG1013 に登録されている。
- 2) 治療前生検または、手術検体のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織試料の提出が可能である。腫瘍部位のみで可。非癌部は不要。
- 3) 以下のいずれかを満たす。
  - ① 本附随研究への参加について患者本人から文書で同意が得られている。既に他界されている、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合は、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けたときに限り、既存試料を利用することができる。
  - ② 本附随研究参加時に、参加施設が導入している将来的に他のヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用される可能性についての包括的同意が得られている。ただし、その場合は、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けた場合に限り、既存試料を利用することができる。

## 0.4. 方法

### 1) 医療機関の承認

JCOG1013 参加施設において、施設倫理審査委員会等の審査にて本プロトコールについて研究機関の長の承認を得る。

### 2) 同意取得

本附随研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究参加について同意するか否かを確認する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本附随研究の同意書を用い、患者本人による署名を得る。

一方、既に死亡、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう管理した上で、研究の実施について研究対象者に通知または公開し、インフォームド・コンセントを受けずに既存試料・情報を利用する。

生体試料の収集およびその研究利用に関して包括同意を取得している施設においては、その包括的同意の範囲内で事前に収集した保存病理組織が使用可能な場合には、本附随研究の検体として使用可能とする。

### 3) 検体の採取

試料	用途	薄切条件、枚数	各施設の作業内容	解析施設	
保存病理組織- FFPE 腫瘍部位 (内視鏡生検)	リアルタイム RT-PCR	ERCC-1, TS 未染プレパラート 10 $\mu$ m $\times$ 5枚、 5 $\mu$ m $\times$ 1枚 ・RNA抽出用5枚 ・HE染色用1枚	未染プレパラートの作製	北里大学	
	免疫染色	ERCC1	未染プレパラート 5 $\mu$ m $\times$ 3枚 ・免疫染色用2枚 ・HE染色用1枚	未染プレパラートの作製	国立がん研究センター中央病院 病理科
		PD-L1	未染プレパラート 5 $\mu$ m $\times$ 2枚 ・免疫染色用1枚	未染プレパラートの作製	
		Class III $\beta$ tubulin (TUBB3)	未染プレパラート 5 $\mu$ m $\times$ 2枚 ・免疫染色用1枚 ・HE染色用1枚	未染プレパラートの作製	
	Ataxia Telangiectasia Mutated(ATM)	未染プレパラート 5 $\mu$ m $\times$ 2枚 ・免疫染色用1枚	未染プレパラートの作製		
	次世代シークエンサー(NCCオンコパネル)	遺伝子変化解析、 遺伝子変異数計測	未染プレパラート 10 $\mu$ m $\times$ 5枚 ・DNA抽出用5枚	未染プレパラートの作製	国立がん研究センター研究所基盤的臨床開発研究コアセンター(FIOC)
保存病理組織- FFPE 腫瘍部位 (外科切除組織)	次世代シークエンサー(NCCオンコパネル)	遺伝子変化解析、 遺伝子変異数計測	未染プレパラート 10 $\mu$ m $\times$ 10枚、 5 $\mu$ m $\times$ 1枚 ・DNA/RNA抽出用10枚 ・HE染色用1枚	以下のいずれかを行う ・未染プレパラートの作製 ・薄切組織を専用チューブに入れる	

### 4) 試料・資材の送付

研究事務局または研究代表者は、承認が得られた医療機関の施設コーディネーター宛に、メール等で提出検体数の予定を確認し、検体送付用のケース、およびスライドガラスを送付する。

各施設の施設研究責任者/施設コーディネーター/担当医は作製した未染色プレパラートと、以下の①～⑤を記載した「標本移送依頼書」をセットにして研究事務局に送付する。

- ① 送付元の施設名および住所
- ② 当該施設の連絡担当者と連絡先電話番号・FAX番号・メールアドレス
- ③ 本体研究 JCOG1013 の登録番号
- ④ 送付する検体数
- ⑤ 病理標本の状態(ホルマリン濃度、固定時間など)

研究事務局は、検体を受領後、直ちに上記伝票の内容、検体の登録番号と検体の種類と数を記録し、受領の確認を FAX またはメールで施設の連絡担当者に返信する。

## 5) 試料解析、データ解析

### (1) リアルタイム RT-PCR(ERCC1、TS の mRNA 発現量の測定)

各施設で作製された腫瘍組織の薄切未染標本(内視鏡生検)から、北里大学にて抽出した RNA を用いて、Real time RT-PCR 法を用いて ERCC1、TS の mRNA 発現量の解析を行う。

### (2) ERCC1 免疫染色

国立がん研究センター中央病院 病理科にて免疫染色後、HE 染色標本および ERCC1 免疫染色標本で組織の構築、腫瘍細胞の形態を観察後、腫瘍細胞全体に占める陽性腫瘍細胞の占める割合を計測して陽陰性を判定する。

### (3) PD-L1 免疫染色

国立がん研究センター中央病院 病理科にて免疫染色後、染色性の評価と発現率(Combined positive score: CPS)を判定する。

### (4) Class III $\beta$ tubulin(TUBB3)免疫染色

埼玉県立がんセンターにて免疫染色後、HE 染色標本および TUBB3 免疫染色標本で組織の構築、腫瘍細胞の形態を観察後、腫瘍細胞全体に占める陽性腫瘍細胞の占める割合を計測して陽陰性を判定する。

### (5) Ataxia Telangiectasia Mutated(ATM)免疫染色

埼玉県立がんセンターにて免疫染色後、HE 染色標本および ATM 免疫染色標本で組織の構築、腫瘍細胞の形態を観察後、腫瘍細胞全体に占める陽性腫瘍細胞の占める割合を計測して陽陰性を判定する。

### (6) 次世代シーケンサーによる TP53 等遺伝子変化解析および遺伝子変異数計測(NCC オンコパネル)

各施設で作製された腫瘍組織の薄切未染標本(手術検体)から抽出した DNA を用いて、126 遺伝子からなるがんパネル(NCC オンコパネル)による遺伝子変異の有無や変異数を解析する。  
得られた結果に対して、ERCC1、PD-1 等のタンパク発現と相関する遺伝子変化を抽出する。

## 6) 統計解析

統計解析実施施設(情報・システム研究機構 統計数理研究所 医療健康データ科学研究センター)は、試料解析結果と、JCOG データセンターのデータマネジメント部門から受領した臨床データを統合する。

この統合したデータセットを用いて、胃癌組織内の ERCC1 の mRNA およびタンパク発現量や TS の mRNA 発現量の予後因子としての意義を検証し、また、次世代シーケンサーで得られた薬剤感受性予測に有望な遺伝子変化および遺伝子変異数や PD-L1 タンパク発現量等、胃癌の組織型と CS 療法および DCS 療法の治療効果や予後との関連を探索するための統計解析を行う。

## 0.5. 研究期間

研究期間は、研究許可日～2027 年 12 月までとする。

## 0.6. 問い合わせ先

研究事務局: 岩佐 悟

国立がん研究センター中央病院 消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1