

【速報】

進行胃癌に対する幽門側胃切除における腹腔鏡下手術と開腹手術のランダム化III相試験 (JLSSG0901)に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

試験名: JLSSG0901

文献: **Five-Year Survival Outcomes of Laparoscopy-Assisted vs. Open Distal**

Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: The JLSSG0901 Randomized Clinical

Trial.

著者: Tsuyoshi Etoh, Tetsuji Ohyama, Shinichi Sakuramoto, Toshikatsu Tsuji, Sang-

Woong Lee, Kazuhiro Yoshida, Keisuke Koeda, Naoki Hiki, Chikara Kunisaki,

Masanori Tokunaga, Dai Otsubo, Akinori Takagane, Kazunari Misawa, Takahiro

Kinoshita, Haruhiko Cho, Yuichiro Doki, Souya Nunobe, Norio Shiraishi, Seigo Kitano,

for the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group

掲載雑誌: JAMA Surgery. Published online March 15, 2023

研究資金: 内視鏡医学研究振興財団

JLSSG0901 試験のデザイン

本試験は治癒切除可能な術前診断 (MP/SS/SE, N0-2 (bulkyN2 を除く) :胃癌取扱い規約第13版) の cStage II/III 進行胃癌患者を対象に、無再発生存期間を主要評価項目として開腹幽門側胃切除術(ODG)に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術(LADG)の非劣性を検証するランダム化比較第 III 相試験である(UMIN000003420)。適格基準は 20-80 歳、幽門側胃切除術で根治切除が可能な病変、ECOG-PS0/1、BMI=30 未満、術前治療無しであった。プロトコル治療は D2

郭清を伴う幽門側胃切除で、大網切除を行うか否かは術者判断と規定されていた。層別化因子は、施設、壁深達度(MP vs. SS or SE)、リンパ節転移(N0 vs. N1 vs. N2)であった。同意撤回、不適格を除いた全適格症例 (FAS)にて主解析が行われ、胃全摘術が施行された症例や CY1 を含む遠隔転移例や、他臓器浸潤症例を除外したプロトコル治療実施症例を Per protocol set (PPS)とした追加解析も行われている。ハザード比の非劣性マージンは 1.31 (片側 p 値 0.05) と設定された。【QC/QA】手術担当責任医・施設の認定として、術者の条件としては、ODG 群では ODG の経験が 50 例以上の外科医とした。LADG 群では D2 リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術経験が 20 例以上の施設でかつ日本内視鏡外科学会の技術認定取得医とした。(手術の質評価として) 写真中央判定による review を実施した。

本論文における結果の要約

2009 年 11 月から 2016 年 7 月までに 37 施設から 507 例が登録され、同意撤回、不適格を除き、ODG 群 255 例と LADG 群 252 例に、1:1 でランダムに割り付けられた。

【結果】FAS 502 例のうち、ODG 群 254 例、LADG 群 248 例であった。主評価項目である 5 年無再発生存期間について、LADG 群の ODG 群に対するハザード比は 0.96 (90%信頼区間 0.72-1.26)、非劣性仮説に対する片側 p 値=0.03 であった。よって帰無仮説(LADG が ODG に非劣性マージンを越えて劣る)は棄却された。5 年無再発生存率は ODG 群 73.9%、LADG 群 75.7%であった。

本試験の II 相部分における術後短期成績について、LADG の安全性が報告されていたが⁽¹⁾、今回の PPS 解析においては術後早期合併症のみならず、晚期合併症の発生率に関しても ODG と LADG に有意差がないことが示された。

本論文における結語

cStage II/III 進行胃癌に対する幽門側胃切除において、ODG に対する LADG の非劣性が証明されたため、日本内視鏡外科学会の技術認定取得医が行う LADG は標準治療となり得る。

ガイドライン委員会のコメント

今回の JLSSG0901 試験において、治癒切除可能な術前診断 (MP/SS/SE, N0-2 (bulkyN2 を除く) :胃癌取扱い規約第 13 版) の cStage II/III 胃癌患者に対する幽門側胃切除において、無再発生存期間を主要評価項目として、ODG に対する LADG の非劣性が証明されたため、LADG が

標準治療の選択肢の1つとなり得ることが確認された。以上の結果により cStage II/III の進行胃癌患者に対する LADG を標準治療の選択肢の1つとして推奨する。

ガイドライン委員会は、以下の観点から cStage II/III 進行胃癌に対する外科治療の選択肢の1つとして LADG を推奨する。

- ① JLSG0901 試験において、主要評価項目の5年無再発生存率における ODG に対する LADG の非劣性が証明されたこと。
- ② PPS 解析において、どちらの群も治療関連死に差は認められず、術後合併症、後期合併症についても両群に有意差を認めず、安全性も確認されたこと。

ただし、本試験の結果は適応症例にも、医療者側(施設、術者)にも厳格な適格基準が定められており、その結果をわが国全体の日常診療に外挿する場合には注意が必要である。

日本全体のリアルワールドで腹腔鏡下胃切除術の安全性を開腹胃切除術と比較、検証するために、NCD のビッグデータを利用して日本内視鏡外科学会、腹腔鏡下胃切除研究会による前向き研究が行われた。2014年8月から2015年7月を登録期間とし、日本全体の代表的なサンプル集団となるように、解析対象は地域と都市、施設規模と種類から層別化ランダムに抽出された。幽門側胃切除では、計5261例(ODG 1890例、LADG 3371例)が登録され、傾向スコアマッチングにより各群1067例が抽出された。術後合併症発生率、死亡率ともに ODG と同等であったが、グレード B 以上の臍液漏が LADG に有意に多くみられた⁽²⁾。

以上より、幽門側胃切除の対象となる cStage II/III に対して、LADG が外科的治療の標準治療の選択肢の一つとなり得ると考えられる。しかし、日常診療では臍液漏が開腹手術よりも増加するという報告もあることから、LADG を行う場合は、日本内視鏡外科学会の技術認定取得医が術者として施行する、または技術認定取得医の指導のもとで施行することが望ましい。

速報の内容は、胃癌診療に影響を与える新たな臨床試験結果の論文の解説を基本としているため、該当する新たな診断・治療法の推奨度ガイドライン(冊子体)改訂までの暫定的なものとして記載した。

文献

- (1) Inaki N, Etoh T, Ohyama T, Uchiyama K, Katada N, Koeda K, Yoshida K, Takagane A, Kojima K, Sakuramoto S, Shiraishi N, Kitano S : A multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy

with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901).
World J Surg 2015;39(11):2734-41.

(2) Hiki N, Honda M, Etoh T, Yoshida K, Kodera Y, Kakeji Y, Kumamaru H, Miyata H, Yamashita Y, Inomata M, Konno H, Seto Y, Kitano S. Higher incidence of pancreatic fistula in laparoscopic gastrectomy. Real-world evidence from a nationwide prospective cohort study. Gastric Cancer. 2018;21(1):162-70