

## 【速 報】

臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験(JCOG0912)、および臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下胃全摘術および腹腔鏡下噴門側胃切除術の安全性に関する非ランダム化検証的試験(JCOG1401)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：** JCOG0912

**文献：** Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial

**著者：** Hitoshi Katai, Junki Mizusawa, Hiroshi Katayama, Shinji Morita, Takanobu Yamada, Etsuro Bando, Seiji Ito, Masakazu Takagi, Akinori Takagane, Shin Teshima, Keisuke Koeda, Souya Nunobe, Takaki Yoshikawa, Masanori Terashima, Mitsuru Sasako

**掲載雑誌：** Lancet Gastroenterol. Hepatol. 5: 142-150, 2020

**研究資金：** 日本医療研究開発機構、厚生労働省、国立がん研究センター

### JCOG0912 試験のデザイン

本試験は EMR/ESD の対象とならない cStage IA/IB (T1N0, T1N1, T2(MP)N0: 胃癌取扱い規約第 13 版)の胃癌患者を対象に、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。適格基準は 20-80 歳、占居部位が M もしくは L、ECOG-PS 0/1、BMI30 未満であった。層別化因子は、施設、臨床病期(cStage IA vs. IB)であった。解析は ITT 集団で行われ、ハザード比の非劣性マージンは 1.54 と設定された。本試験における術者もしくは指導的助手の条件としては、ODG 群では ODG の経験が 60 例以上の外科医、LADG 群では LADG の経験が 30 例以上の経験を有する日本内視鏡外科学会技術認定医取得者もしくは同等の技量を有するとグループが認定した外科医とされていた。

### 本論文における結果の要約

2010 年 3 月から 2013 年 11 月までに 33 施設から 921 名が登録され、ODG 群 459 名と LADG 群 462 名にランダムに割り付けられ(1:1)、割り付け手術の遵守率は 99%(912/922 名)であった。5 年無再発生存率は ODG 群 94.0% (95%信頼区間: 91.4-95.9%)、LADG 群 95.1% (95%信頼区間: 92.7-96.8%)であり、無再発生存期間における ODG に対する LADG の非劣性が証明された(ハザード比 0.84, 90%信頼区間: 0.56-1.27, P=0.0075)。最も多かった Grade3 ま

たは4の術後合併症は腸閉塞で、ODG群に11/455名(2%)、LADG群に5/457名(1%)に発症した。どちらの群も治療関連死は認められなかった。

## 本論文における結語

cStage I 胃癌において、ODG に対する LADG の非劣性が証明され、LADG は標準治療となりうる。

**試験名：** JCOG1401

**文献：** Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401

**著者：** Hitoshi Katai, Junki Mizusawa, Hiroshi Katayama, Chikara Kunisaki, Shinichi Sakuramoto, Noriyuki Inaki, Takahiro Kinoshita, Yoshiaki Iwasaki, Kazunari Misawa, Nobuhiro Takiguchi, Masahide Kaji, Hiroshi Okitsu, Takaki Yoshikawa, Masanori Terashima

**掲載雑誌：** Gastric Cancer. 22:999-1008, 2019

**研究資金：** 日本医療研究開発機構、厚生労働省、国立がん研究センター

## JCOG1401 試験のデザイン：

本試験は EMR/ESD の対象とならない cStage IA/IB (T1N0, T1N1, T2N0: 胃癌取扱い規約第 14 版) の胃上部癌患者を対象に、リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下胃全摘術(LATG)および腹腔鏡下噴門側胃切除術(LAPG)の安全性を検証する非ランダム化単アーム検証的試験である。適格基準は 20-80 歳、ECOG-PS 0/1、BMI 30 未満で、手術時の小開腹創は 6cm 以内と設定された。主要評価項目は CTCAE v4.0 の Grade 2-4 の縫合不全発生割合で、期待値 3%、閾値 8%、有意水準は片側  $\alpha = 0.025$ 、検出力 0.90 と設定し 245 名を登録予定症例数とした。

## 本論文における結果の要約：

2015 年 4 月から 2017 年 2 月までに 35 施設から 244 名が登録された。LATG が施行された患者は 195 名、LAPG は 49 名であった。開腹への移行は 4/244 名(1.7%)であった。臨床診断は T1N0: 212 名、T1N1: 9 名、T2N0: 23 名で、リンパ節郭清度は D1+: 229 名、D2: 15 名であった。手術時間中央値は 309 分(IQR[四分位範囲]: 265-353 分)、出血量中央値は 30ml(IQR: 10-86)であった。Grade 2-4 の食道空腸吻合部の縫合不全発生割合は 2.5% (6/244; 95%信頼区間: 0.9-5.3%)であり、95%信頼区間の上限が閾値の 8%を下回り LATG/LAPG の安全性が証明された(片側  $p = 0.0002$ )。在院中の Grade 3-4 の全合併症発生割合は 29%(71/244 名)であり、腹腔内膿瘍は 3.7%、膣液漏は 2.0%に発生した。治療関連死は認めなかった。

## 本論文における結語：

LATG/LAPG の安全性が確認された。JCOG0912 試験において LADG の非劣性が証明されれば、LATG/LAPG も cStage I 胃癌の標準治療の一つとなることが期待される。

## ガイドライン委員会のコメント

今回の JCOG0912 試験において、EMR/ESD の対象とならない cStage IA/IB (T1N0, T1N1, T2(MP)N0：胃癌取り扱い規約第 13 版)の胃癌患者に対し、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、LADG が標準治療の選択肢の一つとなり得ることが確認された。また、JCOG1401 試験において EMR/ESD の対象とならない cStage IA/IB (T1N0, T1N1, T2N0：胃癌取り扱い規約第 14 版)の胃上部癌患者に対する LATG/LAPG の安全性が証明された。以上の結果により EMR/ESD の対象とならない cStage I の胃癌患者に対する LADG、LATG、LAPG を標準治療の一つとして推奨する。

### 【cStage I 胃癌に対する LADG】

ガイドライン委員会は、以下の観点から、cStage I の外科的治療の選択肢の一つとして LADG を推奨する。

- ① JCOG0912 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 JCOG0912 試験において、どちらの群も治療関連死は認められず、晩期術後合併症についても両群に有意差を認めず、安全性も証明されたこと

本試験の術後短期成績については、ODG と LADG に有意差を認めず、安全性がすでに確認され (1)、今回、長期成績も LADG の非劣性が証明された (2)。また、韓国の大規模ランダム化比較試験 (KLASS01) においても、cStage I 胃癌における LADG の非劣性が証明された (3)。

しかし、本試験の結果は適応症例にも、そして医療者側 (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、日本胃癌学会による後ろ向き研究と、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。

前向き研究として、2014 年 8 月から 2015 年 7 月を登録期間とし、対象が日本全体の代表的なサンプル集団となるように、地域と都市、施設規模と種類から層別化ランダム抽出が行われた。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 以上の膣液漏が LADG に有意に多くみられた (4)。

後ろ向き研究として、2012年1月から2013年12月に登録された症例について、Stage I と Stage II-IV に分け、傾向スコアマッチングにより検討された。幽門側胃切除について、計 70346 例が登録され、マッチングにより Stage I (ODG・LADG 群:各 14386 例)、Stage II-IV (ODG・LADG 群:各 3738 例) が解析された(5)。すべての Stage において死亡率に有意差は認めなかった。一方、Stage I では LADG 群に有意にグレード B 以上の膵液漏が多くみられ (1% vs. 0.8%)、前向き研究と同様の結果となった。

以上より幽門側胃切除の対象となる cStage I に対して、LADG が外科的治療の標準的な選択肢の一つとなり得ると考えられる。しかし、日常診療では膵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医もしくは同等の技量を有する指導医のもとで行うべきである。また、現時点では cStage II 以上の胃癌に対して LADG を推奨する根拠は乏しい。

#### 【cStage I 胃癌に対する LATG/LAPG】

ガイドライン委員会は、以下の観点から、cStage I 噴門部胃癌の外科的治療の選択肢の一つとして LATG および LAPG を推奨する。

- ① JCOG1401 試験において主要評価項目である Grade 2-4 の食道空腸吻合部の縫合不全発生割合が 2.5%であり LATG/LAPG の安全性が証明されたこと
- ② JCOG1401 試験において在院中の Grade 3-4 の全合併症発生割合は 29%であり、治療関連死は認めなかったこと
- ③ JCOG0912 試験において ODG に対する LADG の非劣性が証明されていること

JCOG1401 試験において cStage I 上部胃癌に対する LATG/LAPG の安全性が証明された(6)。本試験は単アーム検証的 III 相試験であるため長期成績の評価は困難であるが、対象患者は cStage I であり JCOG0912 のそれと同等である事が推測される。cStage I 胃癌におけるリンパ節郭清の技術的難易度は、一部のリンパ節を除いては LADG と LATG/LAPG においてほぼ同等であり、また LADG、LATG および LAPG の術式選択は胃癌の進行度によるものではなく、腫瘍の局在により選択されるものである。JCOG0912 において cStage I 胃癌に対する LADG の非劣性が証明されたことを考慮すると、LATG/LAPG に関しても同様の長期成績が期待される。

しかしながら、本試験においても、執刀医または指導的助手は、JCOG0912 試験と同じ基準で厳格に規定されていた。また、LADG と同様に NCD のビッグデータを用いた後ろ向き(7)、前向きの研究が行われており、特に後ろ向きの研究では LATG において縫合不全の発生割合が有意に高い事が報告されている (3.60% vs 5.70%, p=0.002)。従って特に導入初期には合併症が多いことには留意しなければならない。また、本試験では食道胃接合部癌は含まれておらず、食道胃接合部癌に関する安全性は保証されていない。LADG 同様、cStage II 以上の胃癌に関しては腹腔鏡下手術を推奨する根拠は極めて乏しい。更に、本試験におけ

る LAPG は食道空腸吻合を含む術式に限定されていた。その他の再建方法、特に食道残胃吻合に関する成績は示されていないことにも注意が必要である。

JCOG0912 および JCOG1401 の結果により EMR/ESD の対象とならない cStage I の胃癌患者に対する LADG、LATG、LAPG を標準治療の一つとして推奨する。ただし、日本内視鏡外科学会の技術認定医もしくは同等の技量を有する指導医のもとで行うことが推奨される。また、腹腔鏡手術を行っていない施設での開腹手術を否定するものではない。

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・治療法の推奨度はガイドライン（冊子体）改訂までの暫定的なものとして記載した。

## 文献

- (1) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Takagi M, Yoshikawa T, Fukagawa T, Terashima M, Misawa K, Teshima S, Koeda K, Nunobe S, Fukushima N, Yasuda T, Asao Y, Fujiwara Y, Sasako M.

Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912.

*Gastric Cancer*. 2017 Jul;20(4):699-708

- (2) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Morita S, Yamada T, Bando E, Ito S, Takagi M, Takagane A, Teshima S, Koeda K, Nunobe S, Yoshikawa T, Terashima M, Sasako M. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial.

*Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(2): 142-150.

- (3) Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, Cho GS, Kim CY, Yang HK, Park DJ, Song KY, Lee SI, Ryu SY, Lee JH, Hyung WJ.

Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with Stage I gastric cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial.

*JAMA Oncol*. 2019;5(4):506-513

- (4) 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

- (5) Yoshida K, Honda M, Kumamaru H, Kodera Y, Kakeji Y, Hiki N, Etoh T, Miyata H, Yamashita Y, Seto Y, Kitano S, Konno H.

Surgical outcomes of laparoscopic distal gastrectomy compared to open distal gastrectomy: A retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan.

*Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2(1):55-64

- (6) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Kunisaki C, Sakuramoto S, Inaki N, Kinoshita T, Iwasaki Y, Misawa K, Takiguchi N, Kaji M, Okitsu H, Yoshikawa T, Terashima M

Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401

*Gastric Cancer.* 2019; 22: 999-1008, 2019

- (7) Kodera Y, Yoshida K, Kumamaru H, Kakeji Y, Hiki N, Etoh T, Honda M, Miyata H, Yamashita Y, Seto Y, Kitano S, Konno H.

Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan.

*Gastric Cancer.* 2019; 22(1): 202-213.

- (8) Etoh T, Honda M, Kumamaru H, Miyata H, Yoshida K, Kodera Y, Kakeji Y, Inomata M, Konno H, Seto Y, Kitano S, Hiki N.

Morbidity and mortality from a propensity score-matched, prospective cohort study of laparoscopic versus open total gastrectomy for gastric cancer: data from a nationwide web-based database.

*Surg Endosc.* 2018; 32(6): 2766-2773.