

## 総括報告書

### JCOG0110:「上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の意義に関するランダム化比較試験」

2017年12月25日

研究事務局:佐野 武 (がん研究会有明病院)

研究代表者:笹子三津留 (兵庫医科大学)

グループ代表者:寺島雅典 (静岡県立静岡がんセンター)

#### 0. 試験概要

目的:進行胃癌に対する胃全摘術において、脾門部リンパ節郭清のための脾合併切除が予後に影響するか否かを検証する。

対象:胃 U 領域に進行病変(T2/T3/T4)が存在する胃腺癌で、術前・術中診断で大彎線上に病変が存在せず、脾脾合併切除なしに治癒切除可能な症例。残胃の癌および 4 型癌を除く。年齢 20 歳以上、75 歳以下。

治療の概要:術中の中央電話登録により以下の 2 群にランダム割付する。

A 群:脾脾を脱転し、脾を温存しつつ脾摘を行う。

B 群:脾脾は脱転せず温存する。脾動脈周囲のリンパ節は可及的に郭清する。

両群ともに術後は補助化学療法なしで経過観察するが、第 2 回改訂以後は病理ステージ (pStage)II・III では S-1 による術後補助化学療法を 1 年間行う。

Primary endpoint: 全生存期間。

Secondary endpoints:無再発生存期間、手術合併症発生割合、手術時間、出血量。

予定登録数:500 名、登録期間:7 年間、追跡期間:登録終了より 5 年。

#### 1. 背景

胃上部の進行胃癌に対する胃全摘術においては、脾門部および脾動脈沿いのリンパ節郭清を目的として脾合併切除が古くから行われてきた。治癒切除可能な上部進行胃癌では 15-20%の患者で脾門部リンパ節に組織学的転移を認め、有転移例の 20-25%が 5 年以上生存すると報告されている。しかし脾摘が予後を改善するとの明確なエビデンスはなく、特に欧米では術後合併症および術死の危険因子として脾摘は避けるべきとの認識が定着している。脾摘が安全に施行可能なわが国の専門施設において、脾摘が胃癌の予後に影響するか否かをランダム化比較試験で検証することとした。

#### 2. 試験経過

2002/6/3 より登録を開始したが、2006/7 胃癌術後補助化学療法のランダム化比較試験(RCT)である ACTS-GC 試験が有効中止となったため、登録を一時中止した。これを受けてプロトコルを改正し、時期を変更して行った第 1 回中間解析の結果、試験継続となった。術後補助化学療法の規定になどに関するプロトコル改訂を行い、2007/8/20 より登録を再開し、2009/3/19 までに両群で 505 名(脾摘群:254 名、脾温存群:251 名)を登録して終了した。

プロトコル改正・改訂は、以下の 6 回が行われた。

第 1 回改訂(ver. 1.1):2005/8/25 承認 2005/9/5 発効 患者説明同意文書の記載内容を変更した。

第 1 回改正(ver. 2.0):2006/11/20 承認・発効 第 1 回中間解析の時期を変更した。

第 2 回改訂(ver. 2.1):2007/7/12 承認 2007/8/20 発効 適格規準(3 cm までの食道浸潤癌を適格)、治療変更規準、術後補助化学療法(胃癌取扱い規約第 13 版の pStage II/III では S-1 補助療法の実施)の規定を変更した。

第 3 回改訂(ver. 2.2):2009/10/26 承認・発効 第 2 回中間解析を追加、解析情報に関する記載を更新した。

第 4 回改訂 (ver. 2.3) : 2010/4/2 承認 2010/4/6 発効 第 3 回中間解析を追加、研究者情報・定型記載を更新した。

第 5 回改訂 (ver. 2.4) : 2014/6/18 承認 2014/6/19 発効 エンドポイント(無再発生存期間)を追加、全適格例の定義を変更、サブグループ解析の項目を追加、「手術合併症発生割合」に関する記載を変更、術後晩期に一般的に予期される合併症を追加、研究者情報・定型記載を更新した。

### 3. 登録状況

当初、予定をやや下回るペースで進んでいたが、319 名(目標の 64%)登録時点でプロトコル改正のため登録を一時中止した。再開後は予定を上回るペースで進んで登録を終了した。登録 36 施設毎の登録患者数は、国立がん研究センター中央病院、神奈川県立がんセンターなど 20 名以上登録の上位 8 施設で全体の 48%を占める一方、登録が 5 名以下の施設も 11 あった。誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

### 4. 背景因子

肉眼的深達度 T2 以上を登録したが、切除胃の病理所見で T1 と判明した患者が 71 名(14%)あり、総合 Stage I となったものが 39%に達した(脾摘群 93 名 36.6%、脾温存群 105 名 41.8%)。組織学的リンパ節転移は全患者の 57.8%にみられたが、脾門部リンパ節転移は脾摘群で 6 名(2.4%)に過ぎず、予想を下回った。以上より、手術術式による生存の差を検討する試験としては予後良好な集団の割合が想定よりやや多かった。解析時に不適格となった 6 名(登録後肝転移判明例、切除後病理が特殊型など)は偶然すべて脾温存群であった。

### 5. 治療経過

術中登録・ランダム割付後、全患者で胃全摘術が行われた。術後合併症による死亡は 3 名(脾摘群 1 名、脾温存群 2 名)のみで、プロトコル治療は安全に行われた。

### 6. プロトコル遵守

全登録患者で胃全摘術が行われ、脾摘群は全患者で脾摘が行われた。脾温存群の 3 名で脾摘が行われたがそれぞれ出血、解剖学的誤認、脾浸潤判明によるもので、予想範囲内の頻度であった。リンパ節郭清範囲に関して、D2 郭清の厳密な定義を満たさない患者が 22 名あったが、うち 18 名がプロトコル改訂後の食道浸潤胃癌における横隔膜領域のリンパ節に関するものであり、臨床的には許容範囲内であった。施設間差はなかった。1 名で、プロトコルの規定を越えて大動脈周囲リンパ節郭清が行われた。術後補助化学療法を行わない初期の登録患者のうち 2 名で、患者の強い希望により補助化学療法が行われた。以上、いずれの逸脱も有効性・安全性の評価に影響はないと考えられた。

### 7. 安全性

術中の急性循環不全が 4 名に発生したが適切に対処された。術後合併症は 119 名(23.6%、脾摘群 77 名 30.3%、脾温存群 42 名 16.7%)に発生し、特に腓液漏、腹腔内膿瘍、イレウスが脾摘群に多かった。施設間差はなかった。術後合併症による在院死亡が 3 名(0.6%、脾摘群 1 名、脾温存群 2 名)に発生した。合併症、在院死ともに胃全摘術後に起こりうる内容・範囲内のものであり、頻度は低く、臨床的対応は適切に行われたと考える。プロトコル改訂後の術後補助化学療法は後治療として行われたが、化学療法関連死亡は報告されていない。長期経過中の遅発性合併症である感染症発生に関して、両群間に差はなかった。両群ともに日常外科臨床で行われている術式であり、本試験で特別に発生したと思われる有害事象・治療関連死亡はなかった。

## 8. 有効性

本試験では有効性の primary endpoint を全生存期間とし、脾摘群に対する脾温存群の非劣性を検証した。片側有意水準 5%、検出力 70%、ハザード比の非劣性マージンを 1.21、脾摘群と脾温存群の 5 年生存割合を 70%、73%として予定登録数を 500 例(必要イベント数 196)と設定した。結果として、術中診断腫瘍深達度(T2/T3-4)を層別因子とした層別 Cox 回帰による脾摘群に対する脾温存群の HR は 0.880、90.7%信頼区間[0.670-1.156]で、信頼区間の上限 1.156 が予め設定した非劣性マージンの 1.21 を下回ったため、非劣性が証明された( $p=0.025$ )。Secondary endpoint である無再発生存期間は脾摘群に対する脾温存群の HR は 0.868、95%信頼区間[0.646-1.166]であり、術中合併症発生割合は両群同じであり、術後合併症発生割合は脾摘群で高く(30.3% vs.16.7%)、術後晩期合併症発生割合は差がなく、手術時間は両群に差はなく、出血量は脾摘群で多かった(中央値 390.5 mL vs. 315 mL)。以上より、標準手術である脾摘術に対して、脾温存手術は全生存期間で劣らず、安全性(合併症発生、出血)で勝り、有効な治療法として新しい標準治療となる。

## 9. 考察

本試験では、大彎に浸潤しない上部胃癌に対する胃全摘術において、標準治療である脾合併切除術に対し、脾臓を脱転しない脾温存手術が全生存期間において劣らないことを検証した。最終登録患者の 5 年間の経過観察後に生存解析を行った結果、統計学的有意性をもって脾温存群の非劣性が証明された。有効性の secondary endpoints では、脾摘に対し脾温存術式が勝るか、もしくは同等であった。これにより本試験では、「大彎に浸潤しない上部進行胃癌に対する胃全摘術において、脾摘は行うべきでない」と結論する。

胃全摘における脾摘の意義に関してチリおよび韓国で行われた比較的小規模の RCT では、脾摘群の生存割合が若干良好であるものの優越性は示されず、また非治癒例が混在するなど、明確な結論は得られなかった。本試験では、脾摘が安全に行える専門施設で、術中に適格性を十分確認した後ランダム割付を行うという方法で、比較性を高めた。手術死亡は全登録例の 0.6%と低く、試験は安全に遂行された。

本試験では T2 以深の進行病変を対象としたが、病理学的に T1 であったものが 14%、Stage I が 39%にのぼり、両群間の差が薄まった可能性がある。しかしサブセット解析では、深達度が深い腫瘍、およびリンパ節に転移を認める腫瘍でむしろ脾温存群の生存期間が長い傾向にあった。また本試験では脾摘群における脾門部リンパ節の組織学的転移が 2.4%と低かったが、この原因としては、前述の早期病変の混入以外に、4 型胃癌および大彎浸潤胃癌を除外したことがあげられる。この条件下で脾門部リンパ節に転移を有した 8 名(脾摘群 6 名、脾温存群 2 名)では他部位のリンパ節にも多数の転移があり、1 名(脾温存群)を除く全員が再発死亡した。すなわち、本試験で適格となる対象患者では、脾門部リンパ節を郭清するために脾摘術を行っても治癒には結びつかないことになる。

胃全摘における脾摘の意義を検証する臨床試験は現在他になく、本試験が最後になるであろう。欧米諸国ではすでに脾摘は行われておらず、その意味では本試験のインパクトは小さい。しかし欧米で脾摘が避けられる理由はそれが合併症や術死の危険因子であるからであり、腫瘍学的な意義は追求されてこなかった。これに対し、脾摘が安全に行われるわが国の専門施設では上部進行胃癌に対する標準術式として脾摘が含まれ、胃癌治療ガイドラインの D2 リンパ節郭清の定義にも脾門部リンパ節が含まれている。しかし本試験により脾温存術式の非劣性と安全性が示されたことにより、標準治療は大きく変わることになる。

本試験により、胃全摘術における脾摘の意義がすべて否定されたわけではない。脾尾部や脾に直接浸潤する胃癌に対する治癒切除のためには必然的に脾摘が行われる。また本試験で対象外とした 4 型胃癌や大彎浸潤胃癌では脾門部リンパ節転移の頻度が高いことが知られており、これらに対する脾摘の意義は不明のままである。4 型胃癌は脾摘の有無によらず予後不良であるが、大彎浸潤胃癌、特に大彎に限局する癌では、脾門部リンパ節は直近のリンパ節であり、転移も同部だけに限

局する場合があります、これを郭清するための脾摘の意義は本試験からは否定し得ない。JCOG 胃がんグループによる過去の RCT である JCOG9501「大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的意義に関する研究」では、胃全摘・脾摘が 191 名に行われ、16 名(8.4%)が脾門部リンパ節に転移を有し、うち 8 名が 5 年無再発生存しており、脾摘の有用性が示唆された。本試験と JCOG9501 との適格規準の違いは大彎浸潤病変を除外するか否かだけであり、本試験の解釈と発表に当たっては、大彎浸潤病変における脾摘の意義が不明であることに常に言及する必要がある。

## 10. 結論と今後の方針

上部進行胃癌に対する胃全摘術では、脾摘は手術出血量を増やし、合併症を増加させる。大彎に浸潤しない上部胃癌では脾門部リンパ節転移の頻度は低く、脾摘を行っても予後は改善しない。従って、大彎に浸潤しない上部胃癌に対する胃全摘術では、脾摘は行うべきではない。

本試験の結果は、Annals of Surgery 誌に掲載された。

Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. Ann Surg. 2017 Feb;265(2):277-283.

## 11. その他の考察

本試験の結果を受けて、日本胃癌学会胃癌治療ガイドライン第 5 版では胃全摘術における D2 郭清の定義から脾門部リンパ節が除かれることになった。当グループでも今後の臨床試験では脾摘を行わないことが標準術式となるが、大彎浸潤胃癌に関しては個々に対応することになる。

本試験の計画段階では、参加外科医が術式と対象選択の議論に長い時間をかけた。大彎浸潤病変を含めるか否かについても議論があり、脾門部リンパ節転移の頻度が高い大彎浸潤病変で脾摘を行わないことは非倫理的であるとの意見が強く、これを除外することになったが、結果から見ればこれが本試験の弱点の一つになった。「大彎浸潤の有無を割付調整因子とし、大彎浸潤病変では脾を温存しつつ脾門部は可及的に郭清する」といった規定を盛り込むことができれば、より明確なエビデンスと臨床的指針を示すことができたであろう。もし本試験で脾温存の非劣性が示されず脾摘が標準として残ったとすれば大彎浸潤病変にも脾摘を行うことは何ら問題なかったが、脾摘は行うべきでないという結論を得た以上、大彎浸潤病変の扱いは大変難しくなる。大彎浸潤病変だけに絞った第 III 相試験を行うことは、患者数から考えて実現性は低い。JCOG9501/9502 などのデータから類似症例を慎重に選んで統合解析するなどして、何らかの指針を示すべきと考える。

以上