

総括報告書

JCOG9502:「食道浸潤胃がんの外科治療に関する比較臨床試験」

2014年9月14日

研究事務局: 笹子 三津留(兵庫医科大学)

研究代表者: 笹子 三津留(兵庫医科大学)

グループ代表者: 笹子 三津留(兵庫医科大学)

0. 試験概要

- 試験の目的: 食道へ浸潤する胃体部がん、噴門がんに対して、左開胸下の切除・郭清を行うことの臨床的意義を明らかにすることを目的とし、開腹のみの手術と左開胸を伴う手術とを比較する。
- 対象: 術前診断で3cm以内の食道浸潤を認めるT2以上の胃体部がん、噴門がん。年齢75歳以下。一秒率50%以上、PaO₂70mmHg以上。遠隔転移がない。残胃癌でない。4型でない。
- 治療の概要: 施設、肉眼型、術前深達度診断を割付調整因子とするランダム割付。
 - A群(開腹のみ群): 開腹創から下縦隔へアプローチする。縦隔リンパ節の郭清については、食道切除に伴って摘出されてくるリンパ節にとどめる。
 - B群(左開胸開腹群): 左開胸開腹連続切開により、完全な下縦隔郭清を行う。
- primary endpoint: 全生存期間
- secondary endpoints: 無病生存期間、術後合併症、手術関連死亡、QOL
- 予定登録患者数: 302→265→250名、登録期間: 4→8→12年間、追跡期間: 最終登録より5→8年(患者登録の遅れから2回プロトコール改訂が行われた)

1. 背景

食道浸潤胃がんの外科切除に際し、従来より左開胸開腹連続切開で下縦隔郭清を徹底して行うという選択と、開腹創から経横隔膜的に開胸したり、胸骨正中切開や横隔膜食道裂孔腹側の腱状部の縦切開を加えて、肋間もしくは肋間床経由の開胸を避ける選択とがある。とりわけ1980年代後半の開創器や自動縫合器の進歩により開腹創からの十分な食道の切除を安全に行えるようになった。したがって、食道浸潤の十分な切除を目的とした開胸の必要はなくなりつつある。一方、食道浸潤胃がんの縦隔リンパ節転移の頻度は20-40%と高いことは周知であり、盛んに開胸術式が行われてきたが、縦隔転移陽性例の長期生存例は例外的であることもわかってきた。したがって、過去の報告において、開胸術式が開腹術式に比べて予後の上で有意であるのは、単に術式選択時のバイアス、不十分な食道の切除による可能性が否定できない。同じ条件の患者に、ランダムに術式を割り付けた場合、安全性(術後合併症、術死)に差がないか、全生存期間では開胸術式が優れているのかを科学的に検討すべきということが本試験計画の背景にあった。

そこで本試験では、開腹のみを行い経裂孔的に下縦隔にアプローチする方法と、左開胸を行い完全に下縦隔を郭清する方法のどちらの術式がより安全に実施可能で、十分な有効性を得られるかを検証することとした。統計学的仮説として左開胸開腹群(以下、左開胸群)が開腹横隔膜切開群(以下、開腹群)を5年生存割合で10.5%上回ると設定し、有意水準片側5%、検出力80%とし、予定登録患者数を302名とした。

2. 試験経過

1995年6月15日より登録を開始した。2003年12月20日、当初予定登録数の半数を超えた165名の登録が終わった段階で中間解析を行った結果、primary endpointである全生存期間は左開胸群が開腹群を下回る結果であった。患者登録を継続することで、左開胸群が開腹群に対し有意差をもって上回る確率は3.65%しかなかったことから、JCOG効果・安全性評価委員会から試験の中止勧告を受け、同日付けで

登録中止となった。プロトコル改訂は計 2 回行われ、その内容は以下のとおりである。

第 1 回(1999 年 2 月 5 日承認)：登録期間を 8 年に延長し、予定登録患者数を 265 名に変更した。

第 2 回(2003 年 12 月 18 日承認)：有意水準片側 10%、予定登録患者数を 250 名に変更した。登録期間を 12 年に延長した。当初中間解析は年に 2 回行うこととしていたが、2003 年 12 月 20 日に行うこととした。

3. 登録状況

本試験では、適格患者は年間 80 名程度存在すると予想し、集積年限を約 4 年としていたが、予想に反し適格患者が少なく、予定登録期間内での登録は約 30%と不良であった。対応策として予定登録患者数の縮小、登録期間の延長のプロトコル改訂を行った。予定登録患者数の 66%である 165 名の登録が終了した段階で中間解析を行った結果、試験の中止が勧告され、167 名の登録をもって終了した。

施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院が 34 名と最も多く、以下は神奈川県立がんセンター、都立駒込病院、国立がん研究センター東病院の順であった。全 31 施設中、4 施設では患者登録がなかった。

誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。不適格例は、U 領域の病変よりも明らかに大きな他病巣をもつ多発癌患者の 1 名のみであった。

4. 背景因子

全登録例 167 名(開腹/左開胸群 82:/85)のうち、性別は男性 134 名(開腹/左開胸群 71/63)、女性 33 名(開腹/左開胸群 11/22)、年齢中央値は 61 歳(開腹/左開胸群 60/63)であり、左開胸群の方に女性が多く年齢の中央値が高かった。割付調整因子である肉眼的深達度は T2 40 名(開腹/左開胸群 20/20)、T3・4 127 名(開腹/左開胸群 62/65)、肉眼型は Type 0・1・2 73 名(開腹/左開胸群 36/37)、Type 3・5 94 名(開腹/左開胸群 46/48)で両群の背景に偏りを認めなかった。食道胃接合部癌でない患者 7 名を除いた 158 名のうち、Siewert type II※ 95 名(開腹/左開胸群 52/43)、type III 63 名(開腹/左開胸群 27/36)であった。大動脈周囲リンパ節(#16)転移を開腹/左開胸群:13/9 名、縦隔リンパ節転移を開腹/左開胸群:3/9 名に認めた。167 名のうち 151 名(90%)で R0 切除が行われた。これは当初予想していたよりも高い数値であった。左開胸群には腹膜播種のため外科的切除が行われなかった患者が 2 名存在した。

※Siewert 分類:食道胃接合部から食道側 1 cm、胃側 2 cm に癌の中心をおく腺癌を噴門癌とする。

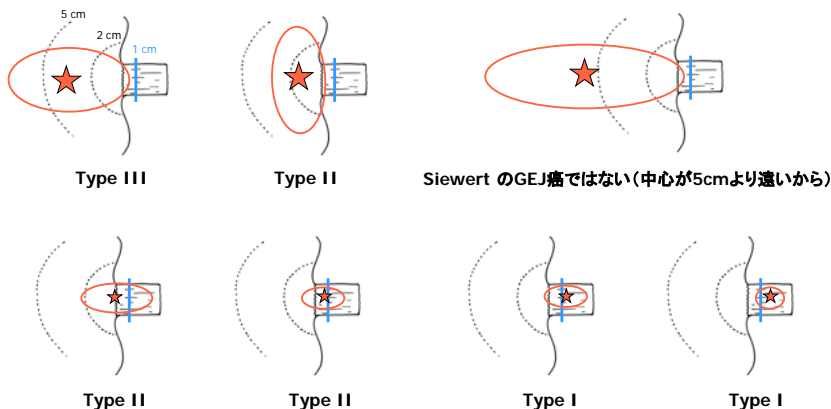
Siewert Type I、II、III(図参照)

Siewert 分類例

(文責:佐野)

腫瘍の範囲
★
腫瘍の中心またはmass

腫瘍の中心またはmassが食道・胃接合部(GEJ)から上下5cm以内にある腺癌をGEJ癌とする。
Type I:中心がGEJの上1cm以上・5cm以内にある下部食道腺癌で、GEJにかからなくてもよい。
Type II:真の噴門癌。中心がGEJの上1cm以内、下2cm以内にあり、GEJにかかる。
Type III:中心がGEJの下2cm以上・5cm以内にあり、GEJにかかる癌。



5. 治療経過

開腹群には82名が割り付けられた。プロトコール規定通りの手術が行われた患者が69名、口側端距離を確保するために肋間で開胸された患者が3名、遠隔転移を有したため規定されたリンパ節郭清が行われなかった患者が4名、術中所見にて深達度T1と診断されたのが1名、プロトコールの確認が不十分であったために規定されたリンパ節郭清が行われなかった患者が5名(うち1名は洗浄細胞診陽性であったとの理由で術後化学療法を施行)存在した。プロトコール規定通りの手術が行われた患者のうち1名に、洗浄細胞診陽性であったとの理由で術後化学療法が行われた。

左開胸群には85名が割り付けられた。プロトコール規定通りの手術が行われた患者が76名、遠隔転移を有したため胃切除が行わなかった患者が2名、遠隔転移を有したため開胸および規定されたリンパ節郭清が行われなかった患者が3名、プロトコールの確認が不十分であったために規定されたリンパ節郭清が行われなかった患者が4名存在した。

6. プロトコール遵守

本試験におけるプロトコール逸脱は次のとおりである。リンパ節郭清の不遵守を21名(うち逸脱4名、違反4名、許容範囲13名)、補助化学療法の不遵守を2名(うち違反2名)に認めた。

リンパ節郭清の不遵守については、洗浄細胞診陽性のため郭清を行わず違反となった患者や、根治度Cのため郭清を行わず許容範囲となった患者が多かった。

7. 安全性

手術時間は開腹/左開胸群:305/338分(中央値)と左開胸群の方が開腹群よりも約30分長かった。術中出血量は開腹/左開胸群:673/655mL(中央値)とほぼ同等であったが、他家輸血を要した患者は開腹/左開胸群:25名(30%)/39名(46%)と左開胸群の方が多かった。Secondary endpointsは術後合併症と在院死であった。在院死に関して、左開胸群に3名(4%)の在院死(治療関連死2名、原病死1名)を認めた。治療関連死2名のうち1名は、Winslow孔のドレーンをネラトンカテーテルに交換する際、胆管を損傷し、胆汁が臍前面に流れ込み膿瘍腔を形成し、動脈破綻を来した患者であった。もう1名は術後4日目に狭心症を発症、その後膿胸および縫合不全を併発し、心不全、腎不全が増悪し死に至った患者であった。原病死の1名は開腹時に腹膜播種を認めたため試験開腹のみ行った患者であり、原病の増悪による死亡であった。治療関連死・原病死以外の死亡として、他病死(肺癌による死亡)を1名に認めた。開腹群においては在院死を認めなかった。両群ともに、治療関連死以外の手術後30日以内の死亡は認めなかった。

術後合併症に関しては、なんらかの合併症を有した患者は開腹/左開胸群:28名(34%)/42名(49%)で、左開胸群に多い傾向($P=0.06$)にあった。縫合不全、臍液瘻、腹腔内膿瘍、膿胸、縦隔炎それぞれにおける発生頻度では両群で差を認めなかった。肺炎に関しては開腹/左開胸群:3名(4%)/11名(13%)と左開胸群で多い傾向にあり($P=0.05$)、左開胸群では気管支鏡の使用が有意に多く(開腹/左開胸群:2名(2%)/12名(14%)、 $P=0.01$)、術後人工呼吸器の使用(開腹/左開胸群:6名(7%)/12名(14%))、気管切開(開腹/左開胸群:2名(2%)/3名(4%))、トラヘルパーの使用(開腹/左開胸群:2名(2%)/4名(5%))が多い傾向にあった。

8. 有効性

2003年12月20日、当初の予定登録数の半数を超えた165名の登録がされた段階で中間解析が行なわれた。開腹群は82名、左開胸群は不適合1名を含む83名が解析対象となった。全生存期間の中央値は開腹/左開胸:3.9/3.8年、5年生存割合は開腹群が48.5%(95%CI: 34.1-62.8%)、左開胸群が35.7%(95%CI: 20.4-51.0%)、左開胸群の開腹群に対するハザード比は1.37(95%CI: 0.84-2.22)、ログランク検定の両側

p=0.20 であった。

2012年12月4日時点の追跡調査のデータでは、10年生存割合は開腹群が36.5%(95%CI: 26.0-47.1%)、左開胸群が24.5%(95%CI: 15.4-34.1%)で、ログランク検定では両側 P=0.10、片側 P=0.95、Cox 回帰分析によるハザード比は1.42(95%CI: 0.98-2.05)であった。この時点での死亡患者数は、開腹/左開胸群:52/62名であった。また、10年無病生存割合は開腹群が35.6%(95%CI: 24.8-46.6%)、左開胸群が26.3%(95%CI: 16.4-37.3%)で、ログランク検定では両側 P=0.22、片側 P=0.89、Cox 回帰分析によるハザード比は1.28(95%CI: 0.87-1.90)であった。この時点での再発患者数は、開腹/左開胸群:41/44名であった。

2012年12月4日時点のデータに基づき、Siewert type 別に見てみると、Siewert type II は95名、type III または食道胃接合部がんでない患者は70名存在し、type II におけるCox 回帰分析では、開腹群に対する左開胸群の死亡のハザード比は1.19(95%CI: 0.72-1.95)、type III 他におけるCox 回帰分析では開腹群に対する左開胸群の死亡のハザード比は1.59(95%CI: 0.90-2.82)であった。

根治度 A または B の全登録例 151 例のうち、再発を認めた 85 名(開腹/左開胸群:41名/44名)について再発部位を検討すると、開腹群ではリンパ節 12 名(29%)、腹膜 9 名(22%)、肝 8 名(20%)、肺・遠隔それぞれ 5 名(12%)、胸膜 3 名(7%)であり、左開胸群ではリンパ節 19 名(43%)、腹膜 10 名(22%)、肝 9 名(20%)、肺 5 名(11%)、遠隔・胸膜・その他それぞれ 1 名(2%)の順であった。

9. 考察

本試験では、食道浸潤が 3cm 以内の治癒切除可能な胃がんにおいて、左開胸を伴う手術は生存に寄与しないという結果であった。食道胃接合部がんでない 7 名を除いた Siewert type II、III の患者に限って検討しても、左開胸開腹群に割り付けられた患者の全生存期間の上乗せ効果が乏しかったため、中間解析の後に登録中止となった。なお、Siewert type II に関しては、type I と同様に開胸手術を行うか、type III のように開腹のみの手術を行うか議論が分かれるところであるが、本試験においては type II と type III のサブグループ解析で生存期間に差を認めなかった。

これまでに Siewert type I と type II の食道胃接合部がんに対し、右開胸を伴う手術と開腹のみの手術を比較した RCT では、それぞれの術式間で生存期間に有意差は認めなかったが、Siewert type 別に後ろ向きに検討すると、2 群間の 5 年生存割合の差は type I で 17%、type II で 1%であった。筆者らは、開腹のみの手術よりも開胸を伴う手術の方に合併症発生割合が高いことを考慮し、type II には開腹のみの手術、type I には開胸手術を推奨している。さらに、1002 例の臨床病理学的特性を検討した別の研究では、下部食道における腸上皮化生や腸型の増殖パターンの割合に加え、リンパ流の方向性や pT/N の進行度など、type II と type III は type I に比べて比較的よく似ているものの、type I と type II には相違点が多いと述べており、type II は type III と同様、開腹のみの手術がよいと結論付けている。Type I では上・中縦隔リンパ節の転移頻度が高いため、開胸を伴う手術によるリンパ節郭清がより効果的と考えられる。本試験では、縦隔リンパ節転移は開胸群でしか正しいデータが集められていないが、type II と type III の患者における縦隔リンパ節転移頻度は type II が 8 人(8.5%)、type III が 4 人(5.7%)と、既報とほぼ同等の転移頻度であった。

今回の結果から、Siewert type II および type III の患者にとって、左開胸を伴う手術による生存期間の上乗せ効果がないことが示されたが、開腹のみの手術が左開胸を伴う手術を上回ることを示せたわけではない。ただ、術後合併症の増加、呼吸機能低下、QOL の低下を考慮して、食道浸潤長が 3cm 以内の胃体部がん、食道・胃接合部がんに対しては非開胸・経横隔膜(経裂孔)術式を実施すべきであるとした本研究の結論を採用し、日本胃癌学会のガイドラインでは同術式が標準術式として記載されている。

合併症に関して、当初、左開胸群では開腹群と比較し、合併症発生割合が多少高くなる可能性があるものの許容範囲内であり、生存期間は延長すると想定していた。安全性に関する結果は想定していた通り、術後合併症は左開胸群でより多く、特に肺炎と、喀痰吸引のための気管支鏡の使用頻度が高かった。輸血の有無においては、左開胸群の方に他家輸血を受けた患者が多かった。両群ともに根治切除可能な患者に対しては脾摘を含めた定型的な D2 郭清を伴う胃全摘が行われ、出血量にも差を認めなかったが、左

開胸群において手術時間が30分長かったこと、術後人工呼吸器、気管切開およびトラヘルパーの使用頻度が高かったこと、再手術の頻度が高かったことから、左開胸群では開腹群よりも全身状態が不安定であったため、他家輸血をより必要としたと考えられる。

この試験の弱点として、多施設で行う手術術式に関する試験であることから、手術手技の完全な均一化が不可能であるという点が挙げられる。本試験では、手術手技の質の担保は、施設の質の担保という点でしか行われていなかった。JCOG 胃癌グループでは、その後の手術手技を比較する試験において、手術手技の質の均一化を目的とし、プロトコルでの詳細な手術規定に加え、術中の写真判定や、手術担当医の規定を行っている。また、手術適応に関する認識の統一、という点でも1995年までは今回検討した2つの術式の適応は施設によって異なっていた。しかし、この試験に参加した外科医においては、食道浸潤長が3cmを超える腫瘍に対しては左開胸を伴う手術を、80歳を超える高齢者やハイリスクの患者では開腹のみの手術を行うというように、適応についての認識を共有することができた。両群間における Siewert type 別のサブグループの偏りが予後に影響を与えた可能性については、多変量 Cox 回帰モデルにおける Siewert type を含めた調整ハザード比が調整前のハザード比とほぼ同じであったことから、その影響は小さかったと思われる。理論的には、年齢の中央値と性別におけるわずかな差(左開胸群でやや高齢者が多く、やや女性が多い)が結果に影響を与えた可能性も考えられるが、通常は高齢であれば予後が悪く、女性の割合が高ければ予後が良いと考えるため、本試験ではこれらの因子による影響は打ち消しあうこととなったと考える。術前にランダムに患者を割り付ける必要があるため、R2 手術例の混入を見込んで必要解析対象数が算定されていたが、R0 切除が行われた患者の割合(90%)はプロトコルで想定した割合(70%)よりも高いものとなっていた。こちらに関しては両群間で偏りを認めなかった(P=0.39)ため、結果に影響を与えなかったものとする。

10. 結論と今後の方針

術前診断で食道浸潤が3cm以内の胃癌に対しては、左開胸開腹アプローチは推奨されず、開腹のみの経横隔膜アプローチが標準治療として推奨される。

発表論文

Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-651.

附随研究

Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T; Japan Clinical Oncology Group. Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer. *British Journal of Surgery*. 98: 239-245, 2011.

以上