

- ③ 故意もしくは系統的 intentional or systematic
- ④ 危険もしくは逸脱の程度が著しい dangerous or extreme
「違反」は論文公表する際に症例ごとの内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。

(例) 脾摘群に割り付けられ、脾臓を脱転したところ、大動脈周囲リンパ節 16a2-lat に転移が認められたためこれを郭清した。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、もしくは研究代表者/研究事務局とデータセンター間で事前にもしくは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では平成 11 年度に監査委員会を発足し、JCOG 臨床試験の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査システムを構築し、平成 12 年度より開始した。

本試験も JCOG 監査委員会による施設訪問監査の対象となり、監査委員会が指名する JCOG 胃がん外科グループもしくは JCOG 内の他の研究グループの研究者（監査担当者）が本試験参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書（SOP）に従って行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任者、JCOG 監査委員会および JCOG 運営委員会にのみ報告され、両委員会外に公表される場合は施設名は伏せられる。

15. 特記事項

15.1. 手術手技の品質管理

全参加施設が出席する半年毎の班会議で、手術手技ビデオの供覧を行い、術式の細部の統一をはかる。また郭清リンパ節の詳細をモニターすることで、郭清範囲の確認をはかる。

16. 研究組織

本試験は本章の研究組織により実施される。

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、プロトコール改訂 (Revision) とみなす。従って効果・安全性評価委員会や施設 IRB の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。改訂があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG 委員会事務局、JCOG データセンターに改訂内容を文書ですみやかに通知する。

16.1. メディカル・フロンティア

平成 13 年度厚生科学研究費補助金による 21 世紀型医療開拓推進研究事業「外科的手術手技の技術評価及び標準化のための研究」としての「消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究」 主任研究者：佐野 武

16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 11 指-1、-2、-3、-4 の 4 つの研究班 (下記) による多施設共同がん臨床試験グループであり、本試験は 11 指-3 を中心とする JCOG 研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。

指定研究 1 (11 指-1 又は 11S-1) 主任研究者：堀田知光 (東海大学医学部)

「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」

指定研究 2 (11 指-2 又は 11S-2) 主任研究者：西條長宏 (国立がんセンター中央病院)

「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」

指定研究 3 (11 指-3 又は 11S-3) 主任研究者：吉田茂昭 (国立がんセンター東病院)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」

指定研究 4 (11 指-4 又は 11S-4) 主任研究者：福田治彦 (国立がんセンター研究所)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

16.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター中央病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 胃がん外科グループ

グループ代表者：笹子 充

国立がんセンター中央病院第一外来部長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 2327

FAX: 03-3542-3815

E-mail: msasako@gan2.ncc.go.jp

研究責任者

笹子 充

国立がんセンター中央病院第一外来部長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 2327

FAX: 03-3542-3815

E-mail: msasako@gan2.ncc.go.jp

16. 5. 研究事務局

佐野 武

国立がんセンター中央病院特殊病棟部医長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 2311

FAX: 03-3542-3815

E-mail: tksano@gan2.ncc.go.jp

16. 6. 参加施設

施設コード	施設	研究代表者	コーディネータ
0301201	岩手医科大学第1外科	斎藤 和好	高金明典
0402200	国立仙台病院外科	斉藤 俊博	手島 伸
0404200	宮城県立がんセンター外科	藤谷 恒明	山並 秀章
0601200	山形県立中央病院外科	福島 紀雅	福島 紀雅
1102241	埼玉県立がんセンター腹部外科	田中 洋一	川島 吉之
1201240	国立がんセンター東病院消化器外科	木下 平	木下 平
1301200	国立がんセンター中央病院外科	笹子 充	佐野 武
1306200	都立駒込病院外科	荒井 邦佳	岩崎 善毅
1307200	国立国際医療センター外科	清水 利夫	清水 利夫
1319240	癌研究会附属病院消化器外科	山口 俊晴	太田 恵一朗
1335200	都立墨東病院外科	北村 正次	井上 暁
1406200	神奈川県立がんセンター外科	西連寺 意勲	小林 理
1501200	新潟県立がんセンター新潟病院外科	梨本 篤	藪崎 裕
1504200	新潟県厚生連長岡中央総合病院外科	清水 武昭	河内 保之
1507200	燕労災病院外科	宮下 薫	藍澤 喜久雄
1602200	富山県立中央病院外科	小西 孝司	加治 正英
1703202	金沢大学医学部第2外科	三輪 晃一	藤村 隆
2103200	岐阜市民病院外科	種村 廣巳	大下 裕夫
2301240	愛知県がんセンター消化器外科	山村 義孝	伊藤 誠二
2707201	近畿大学医学部第一外科	塩崎 均	田中 晃
2708200	大阪府立成人病センター外科	平塚 正弘	宮代 勲
2709200	国立大阪病院外科	辻仲 利政	藤谷 和正
2718240	大阪医科大学消化器外科	谷川 允彦	野村 栄治
2722200	市立豊中病院外科	塚原 康生	福島 幸男
2723200	市立堺病院外科	古河 洋	今村 博司
3303201	岡山大学医学部第1外科	田中 紀章	磯崎 博司
3406200	社会保険広島市民病院外科	二宮 基樹	二宮 基樹

3801200	国立病院四国がんセンター外科	栗田 啓	久保 義郎
4601201	鹿児島大学医学部第1外科	愛甲 孝	帆北 修一

16.7. JCOG 臨床試験審査委員会ならびに効果・安全性評価委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の審査承認を得たものである。

委員長	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立名古屋病院/国立がんセンター中央病院
委員	島田安博	国立がんセンター中央病院
委員	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学
委員	大倉久直	茨城県立中央病院
委員	江口研二	国立病院四国がんセンター
委員	佐野 武※	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター東病院
委員	手島昭樹	大阪大学医学部
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	吉田茂昭	国立がんセンター東病院
委員	笹子 充※	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	福田治彦	国立がんセンター研究所
委員	渡辺 亨	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	室 圭	国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は胃がん外科グループのメンバーのため審査には直接加わらない。

連絡先：JCOG 委員会事務局 臨床試験審査委員会事務局長 室 圭

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 第2薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (内線 2616)

FAX : 03-3542-7006

試験期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

委員長	島田安博	国立がんセンター中央病院
-----	------	--------------

副委員長	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立名古屋病院/国立がんセンター中央病院
委員	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
委員	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学
委員	大倉久直	茨城県立中央病院
委員	岡田周一	国立がんセンター中央病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	高上洋一	国立がんセンター中央病院
委員	松村保広	国立がんセンター中央病院
委員	江口研二	国立病院四国がんセンター
委員	佐野 武※	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター東病院
委員	石倉 聡	国立がんセンター東病院
委員	手島昭樹	大阪大学医学部
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	吉田茂昭	国立がんセンター東病院
委員	笹子 充※	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員会事務局長	安藤正志	国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は胃がん外科グループのメンバーのため審査には直接加わらない。

JCOG 委員会事務局 効果・安全性評価委員会事務局長 安藤正志

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 第2薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (内線 2616)

FAX : 03-3542-7006

16.8. データセンター

JCOG データセンター

国立がんセンター研究所がん情報研究部内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374 (登録)

E-mail: JCOGdata@jcog.res.ncc.go.jp

代表 (データセンター長) : 福田治彦

統計担当 : 山本精一郎

データマネージャー : 加幡晴美、本郷恭子

ケースレポートフォーム作成 : 加幡晴美、新美三由紀

17. 研究結果の発表

本試験終了後、研究代表者は速やかにその結果をまとめ、参加者の了解の後しかるべき英文誌および学会に発表する。全研究協力者は List of authors として論文に掲載する。

18. 参考文献

1. がんの統計編集委員会編. がんの統計 (1999年版). がん研究振興財団、東京、1999
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. J Am Med Assoc 1991;265:1287-9.
3. Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Kitajima M. Does incidence of carcinoma of the oesophagogastric junction increase? J Jap Surg Soc 1998;99:542-6
4. Okabayashi T, Gotoda T, Kondo H, Inui T, Ono H, Saito D, et al. Early carcinoma of the gastric cardia in Japan: is it different from that in the West? Cancer 2000;89:2555-9.
5. 日本胃癌学会編. 胃癌取扱い規約 (第13版). 金原出版、東京、1999
6. Fujii M, Sasaki J, Nakajima T. State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71st Japanese Gastric Cancer Congress. Gastric Cancer 1999;2:151-157
7. Sasako M, Sano T, Katai H, et al. Surgical treatment. In: Sugimura T, Sasako M ed. Gastric Cancer. Oxford University Press, London, 1997
8. 金井弘, 胃癌に対する脾体尾部切除別脾合併手術の意義. 日癌治会誌 1967;328-338
9. Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. World J Surg 1995;19: 537-40
10. Toge T, Hamamoto S, Itagaki E, et al. Concanavalin-A induced and spontaneous suppressor cell activities in spleen cells from gastric cancer patients. Cancer 1983;52:1624
11. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving

- total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:532-6.
12. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, et al. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991;126: 359-64
 13. Wanebo H.J., Kennedy B.J, Winchester D.P, et al. Role of Splenectomy in gastric cancer surgery: Adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg* 1997;185: 177-84
 14. Kodera Y, Yamamura Y, Shimuzu Y, et al. Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal- third gastric carcinoma. *World J Surg* 1997;21:622-8
 15. Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, et al. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric cancer. *Cancer* 1991;67: 3006-9
 16. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745-8.
 17. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522-30.
 18. 小野寺時夫、五関謹秀、神前五郎. Stage IV, V 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対する TPN の適応と限界. *日外会誌* 85:1001-1005, 1984

19. 附表

- ・胃癌取扱い規約リンパ節分類および群分類
- ・説明文書・同意書
- ・ヘルシンキ宣言（和訳）
- ・ケースレポートフォームドラフト

付表 1

胃癌取扱い規約第 13 版におけるリンパ節の番号と名称

No.1	右噴門リンパ節
No.2	左噴門リンパ節
No.3	小弯リンパ節
No.4sa	大弯リンパ節左群 (短胃動脈)
No.4sb	大弯リンパ節左群 (左胃大網動脈に沿う)
No.4d	大弯リンパ節右群 (右胃大網動脈に沿う)
No.5	幽門上リンパ節
No.6	幽門下リンパ節
No.7	左胃動脈幹リンパ節
No.8a	総肝動脈前上部リンパ節
No.8p	総肝動脈後部リンパ節
No.9	腹腔動脈周囲リンパ節
No.10	脾門リンパ節
No.11p	脾動脈幹近位リンパ節
No.11d	脾動脈幹遠位リンパ節
No.12a	肝十二指腸間膜内リンパ節 (肝動脈に沿う)
No.12b	肝十二指腸間膜内リンパ節 (胆管に沿う)
No.12p	肝十二指腸間膜内リンパ節 (門脈に沿う)
No.13	臍頭後部リンパ節
No.14v	上腸間膜静脈に沿うリンパ節
No.14a	上腸間膜動脈に沿うリンパ節
No.15	中結腸動脈周囲リンパ節
No.16a1	腹部大動脈周囲リンパ節 a1
No.16a2	腹部大動脈周囲リンパ節 a2
No.16b1	腹部大動脈周囲リンパ節 b1
No.16b2	腹部大動脈周囲リンパ節 b2
No.17	臍頭前部リンパ節
No.18	下臍リンパ節
No.19	横隔下リンパ節
No.20	食道裂孔部リンパ節
No.110	胸部下部食道リンパ節
No.111	横隔上リンパ節
No.112	後縦隔リンパ節

付表 2

原発巣の占居部位によるリンパ節群別一覧表（胃癌取扱い規約第13版）

占居部位 リンパ節 No.	LMU/MUL MLU/UML	LD/L	LM/M/ML	MU/UM	U	E+
1	1	2	1	1	1	
2	1	M	3	1	1	
3	1	1	1	1	1	
4sa	1	M	3	1	1	
4sb	1	3	1	1	1	
4d	1	1	1	1	2	
5	1	1	1	1	3	
6	1	1	1	1	3	
7	2	2	2	2	2	
8a	2	2	2	2	2	
8p	3	3	3	3	3	
9	2	2	2	2	2	
10	2	M	3	2	2	
11p	2	2	2	2	2	
11d	2	M	3	2	2	
12a	2	2	2	2	3	
12b/p	3	3	3	3	3	
13	3	3	3	M	M	
14a	M	M	M	M	M	
14v	2	2	3	3	M	
15	M	M	M	M	M	
16a2/16b1	3	3	3	3	3	
16a1/16b2	M	M	M	M	M	M
17	M	M	M	M	M	M
18	M	M	M	M	M	M
19	3	M	M	3	3	2
20	3	M	M	3	3	1
110	M	M	M	M	M	3
111	M	M	M	M	M	3
112	M	M	M	M	M	3

E+:食道に浸潤する癌 群分類の「M」は遠隔転

説明同意文書

研究名：JCOG 0110-MF「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」

1) あなたの病状

担当医から説明がありましたように、あなたの胃にがんができています。あなたの胃がんは進行がんと考えられており、胃の入り口に近い部位に生じていて、完全に切除するためには胃を全部摘出すること（胃全摘）が必要です。ただし肝臓や遠くのリンパ節への転移は見つかっておらず、手術で根治が望める状態であると考えられています。胃がん手術後の予後は、がんの深さ、リンパ節転移の程度、腹膜や肝臓などへの転移の有無によって決まります。胃がんの進行程度を表すステージ（病期）は、ステージ 1A、1B、2、3A、3B、4 の 6 段階ありますが、これまでの検査の結果、あなたの胃がんはステージ 1B から 4 までの範囲にあると考えられ、予想される 5 年生存率も 20%から 90%と幅があります。最終的なステージは手術後の病理検索の結果で決まります。

2) 胃がんとリンパ節転移、リンパ節郭清、予後

胃がんはリンパ節に転移しやすいがんです。リンパ節転移が進むと、全身にがん細胞が広がります。早期胃がんでも約 10%、進行がんでは 50%以上の確率でリンパ節転移が認められます。胃がんのリンパ節転移は、胃のすぐそばのリンパ節（第 1 群リンパ節）に生じて徐々に離れた部位（第 2 群、3 群リンパ節）へと広がりますので、たとえ転移があってもこれを遠くから包み込むようにして十分に切除することにより、治癒する可能性が得られます。リンパ節に転移があるかどうかは手術中には正確に判断できず、摘出したリンパ節を術後に顕微鏡で検査して初めて転移の有無が判明します。リンパ節の切除（郭清^{かくけい}といいます）は、胃がんの手術において重要な部分を占めており、通常、第 2 群までのリンパ節が郭清されます。

3) 上部胃がんと脾臓

胃がんでは、がんが胃のどの位置にあるかによって、転移しやすいリンパ節の場所が変わります。「第 2 群リンパ節」といっても、胃の上部のがんと下部のがんでは範囲が異なるのです。胃の左背側には脾臓という握りこぶしくらいの大きさの臓器がありますが、胃上部のがんの場合、この脾臓のすぐそば（脾門部）のリンパ節にも転移することがあり、この脾門リンパ節も第 2 群に含まれています。したがって、胃上部の進行胃がんに対しては、胃と同時に脾臓も合併切除することが行われてきています。

4) 脾臓の役割

脾臓は、古くなった血小板などの血液成分を壊す働きがあります。また、体の免疫の調整に関しても一役を担っています。脾臓を摘出（脾摘）すると、一時的に血液中の血小板の数が増加しますが、やがて骨髓が代役を果たすようになりますので数ヶ月で血小板数は元に戻ります。また、免疫力が低下することがあり、肺炎球菌などの感染が起りやすく

なるとされています。脾臓はまた、腫瘍に対する生体の免疫に関与するという研究がありますが、脾臓を摘出することが腫瘍の増殖とどう関係するかは、明確にされていません。

5) 胃全摘と脾摘

胃上部の進行がんでは胃全摘とともに脾摘も行われると述べましたが、実は脾臓を同時に摘出することの意義はきちんと証明されているわけではありません。脾門部のリンパ節に転移があった場合、脾摘を行うとこの転移を切除することができますが、一方で、脾摘操作により術中の出血量が増え、術後の合併症（脾臓のそばにある膵臓からの膵液の漏れや、腹腔内の感染）が生じやすくなったり、脾臓を失うことにより体の免疫力が低下して肺炎球菌という細菌の感染症が増えたりする可能性もあります。西洋諸国では、脾摘により術後の合併症率や手術死亡率が明らかに高くなるため、近年これを極力避けようという考えが支配的になっています。しかしわが国では、術後合併症は増えても手術死亡率が高くなるという事実はなく、むしろ転移リンパ節を切除する意義が注目されています。

これまでに胃上部進行がんで脾摘を行った記録を検討すると、約 15～20%の患者さんで脾門リンパ節に転移が見られ、その転移のある患者さんの 20～25%が 5 年以上生存しています。つまり脾摘をしたから助かった、と考えられる患者さんがいます。ところが一方、脾摘をした患者さん全体としなかった患者さん全体を比べると、脾摘をしなかった患者さんの生存率の方が高いという結果も出ています。ただしこれは、より進行したがんの場合ほど脾摘が行われることが多いため、脾摘患者さんの生存率が低く出てしまうとも解釈されています。

6) この臨床試験について

このように、胃上部の進行がんに対して胃全摘を行う場合に、同時に脾摘を行うことが生存の可能性を高めるかどうかは分かっていません。これまでも多くの学会で論じられてきましたが結論は出ていません。

この問題に科学的な結論を下すためには、きちんと計画された臨床試験が必須となります。本臨床試験は、がんの専門病院を中心に構成される日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の胃がん外科チームが厚生労働省の研究費を得て計画したもので、同じような病態の多数の患者さんに、脾摘を行うグループと行わないグループに分かれていただき、長期間経過を追って、どちらが優れた術式かを決めようというものです。この臨床試験で得られた結果は、将来、多くの胃がん患者さんが胃全摘を受ける際に、脾摘が行われるかどうかを決定する大変重要な根拠となるはずです。

7) この臨床試験の実際の手順

あなたがこの臨床試験への参加に同意されたとしましょう。手術が始まり、通常の手順で腹腔内が検索されます。腹膜転移や肝転移がないことが確認され、腹膜洗浄細胞診も行われます。大動脈周囲などの胃から離れた部位のリンパ節に転移がないこと、さらに脾門部にも明らかに腫脹したリンパ節はないことが確認されます。胃全摘を行えばがんは取り切れそうだ、という段階にきました。ここまで確認して初めて、臨床試験に登録するかと

うか決定されます。以上のうちどれか一つでも当てはまらない場合は、臨床試験には入らずに、担当医が最良と考える治療が行われます。

臨床試験に登録されると、胃全摘に加えて脾摘を行うかどうか決定されることとなります。二つのグループで患者さんの特徴に偏りが生じないように、病院とは独立した JCOG のデータセンターが、ランダム割付けと呼ばれる方法で決定します。この結果にしたがって手術が行われます。あなたは手術後に、担当医から脾摘が行われたかどうかを知らされますが、その後の治療や経過観察は脾摘の有無にかかわらずまったく同じように行われます。この臨床試験には、合計 500 人の患者さんの登録を予定しています。

進行胃がんの手術後に、再発を予防したいという考えから抗がん剤が使われることがあります。しかしこれまでの多くの臨床試験でも、手術でがんを取りきれたと考えられる場合に抗がん剤を使うこと（補助化学療法といいます）で再発が予防されるという結論は得られていません。本臨床試験では、補助化学療法を行わずに経過を観察することになります*注。不幸にも再発が判明した時は、抗がん剤をはじめとするあらゆる手段で対処します。もしあなたが初めから補助化学療法を希望される場合はこの臨床試験には参加できませんので、担当医にお知らせください。

*注：最近わが国の臨床試験で、漿膜に達していない胃がんでリンパ節転移があった場合、UFT という抗がん剤を服用すると生存期間が延長した、という結果が出ましたが、これは比較的少人数のランダム化試験であり、これまでの類似の試験と合わせてみても、まだ十分な証拠とはいえません。私たち JCOG ではこれを検証する追試験を計画していますが、この脾摘臨床試験では、従来通り補助化学療法を行わない方針です。もしあなたが補助化学療法を受けたいとお考えなら、この臨床試験には参加せずに担当医とご相談ください。

8) その他の治療法について

あなたの胃がんを治療するには、内視鏡的切除では不十分で、手術が必要です。また、抗がん剤や放射線療法だけでは治癒は望めません。手術方法としては、ご説明しました胃全摘術の他に、胃の下部を残す噴門側胃切除術という方法があります。ただし、あなたの胃がんでは十分な範囲の胃とリンパ節を切除する必要があるため、たとえ胃の下部を残しても十分な機能は望めず、むしろ食べ物の流れが悪くなる場合もありますので、胃全摘が望ましいと考えられています。リンパ節の郭清範囲では、ご説明しました第 2 群までの郭清が現在標準的に行われていますが、さらに遠くの第 3 群までの郭清も技術的には可能です。ただし第 3 群までの郭清が胃がんの治癒に貢献するかどうかは分かっておらず、現在臨床試験が進められています。

9) この臨床試験に参加することの利益と不利益

この臨床試験に参加することで、医療費の免除などの直接的な利益は得られません。もちろん従来から行われている手術ですので、経済的負担が増えるということもありません。

臨床試験に登録されるかどうかは、手術中に腹腔内を十分検索してから決定されますので、この試験に同意したからといって無理やり無用な手術が行われるということもありません。脾摘を行うことも行わないことも、外科医には十分に慣れた手順ですから、新しい

種類の合併症が生じるということもありません。

この臨床試験では術後 5 年間にわたる経過追跡の内容が詳細に規定されていますので、試験に参加しない場合よりも細かいフォローアップが行われることになるでしょう（そのために若干医療費が増える可能性があります）。

10) この臨床試験への参加に同意されなかった場合、および同意の撤回

この臨床試験への参加に同意されなかった場合でも、あなたはいかなる不利益も受けることはありません。また一旦同意しても、いつでもこれを撤回することができます。

11) 人権およびプライバシーの保護、データの二次利用

この臨床試験に参加した場合、あなたのお名前や個人情報 は厳重に保護されます。データセンターのデータベースにも、あなたのお名前は登録されません。

この試験が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、JCOG 委員会の指名する他の医療機関や研究機関の研究者（医師など）が、あなたのカルテや検査記録を直接見にくる調査を行うことがあります。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

また、JCOG 委員会が承認した場合に限り、あなたの個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があります（本臨床試験と同様の目的で行われた他の試験と、総合的に解析する場合、など）。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られます。

12) 質問の自由

この臨床試験の内容や治療の内容について、ご不明な点がありましたらご質問ください。この臨床試験の当院における研究責任者、担当医は、
です。

この臨床試験の研究代表者および研究事務局は以下の通りです。

研究代表者：笹子 充、研究事務局：佐野 武

連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター中央病院外科

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-3815

同意書

病院長 殿

カルテ番号 _____

患者氏名 _____

臨床研究名：JCOG 0110-MF「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」

説明内容：

- 病名、病状、予後
- 本研究が臨床試験であること。厚生省研究助成金に基づく公的研究であること。
- 試験の背景、目的、意義
- 治療の内容
- 治療法がランダム割付されること
- 治療により期待される効果と予測される副作用
- 費用が保険制度に従った自己負担であること
- 本試験に参加しなかった場合に受けられる他の治療法
- 試験参加に伴って生じる利益と不利益
- 試験に参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 試験への参加に同意した後でも随時これを撤回できること
- 第三者による病歴の直接閲覧の可能性、データ二次利用の可能性
- プライバシーは守られること
- 現状に応じた変更の可能性（緊急の場合等の医学的処置）
- 質問の自由

上記の臨床試験について、担当医から説明を受けよく理解しましたので、試験に参加します。

患者本人署名： _____

署名年月日： 平成 年 月 日

私は、今回の試験について上記の項目を説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医署名： _____

説明年月日： 平成 年 月 日

署名年月日： 平成 年 月 日

主要疾患—現況・病態・診断・治療 30

胃癌

術後QOLの改善をめざした胃癌機能温存手術

Function preserving surgery for gastric cancer aiming improvement of postoperative quality of life

Key point

- 手術侵襲の軽減を目的とした縮小手術と術後 QOL の改善を目的とした機能温存手術は、本質的に異なるものである
- PPG の論点として、①適応、②胃の至適切離線、③No. 5 郭清の意義と方法、④幽門下動脈温存の可否などがある
- 自律神経温存の意義として、①便通の正常化、②術後胆石症の低発症頻度、③残胃炎の低発症頻度、④ダンピング症候群の低発症頻度などが報告されている。

胃癌に対する系統的 D2 リンパ節郭清が標準術式として確立された後に、生命予後の良好な早期胃癌症例を対象に手術侵襲の軽減を目的として縮小手術が行われるようになってきた。皮膚切開が小さくなり、大・小網は温存され、胃の切除範囲もかつての胃全摘から残胃を大きく残すことが一般的となり、分節胃体部切除術、幽門保存胃切除術(●pylorus-preserving gastrectomy: PPG)あるいは噴門側胃切除術などが脚光を浴びるようになってきた。

他方、術後 quality of life(QOL)改善の観点から、胃癌手術に対して犠牲にされてきた幽門や自律神経を温存しようとする機能温存手術の試みが生まれてきた。

両者はともすれば同義語で用いられがちであるが、成り立ちの違いから根本的に異なるものである。縮小手術はかならずしも機能温存を伴っていないし、機能温存手術がかならずしも縮小手術とはなっていない。

著者らは、術前・術中にリンパ節転移を認めない早期胃癌に対する予防的郭清に際して腫瘍の占拠部位にかかわらず自律神経温存をなし、後述する適応があれば PPG を行っている。そして、1993~2004 年に施行した症例数は、前者が 455 例、後者が 171 例である。

幽門保存胃切除術

1967 年に Maki ら¹⁾が消化性潰瘍を対象に提唱した

二宮基樹/広島市立広島市民病院外科
Motoki NINOMIYA

術式であるが、その後胃癌に対して応用されるようになった。そして縮小手術として脚光を浴び、やがてリンパ節郭清を伴い、さらには自律神経温存を併施し機能温存術式としての PPG が提唱され、現在に至っている²⁾。

術式の概略

幽門を温存し、この近位側縁から 2.5 cm 以上離して胃を切離するが、残胃は貯留能を期待して大きめに設定する。近年では後述する自律神経温存を併施することが多い。リンパ節郭清は通常 D1+αあるいは D1+βを行う。

PPGにおける論点

以下に、PPG における論点を述べる。

1. 術式の適応

施設により若干の相違があるが、著者らは M および L 領域に局在する早期胃癌で以下の症例を除くものを適応としている。①内視鏡的胃粘膜切除術(EMR)の適応症例、②M 領域症例で胃亜全摘術のように残胃が小さくなりすぎる症例、③L 領域症例では腫瘍遠位側縁から幽門近位側までの距離が 4 cm 以内の症例、④食道裂孔ヘルニア症例、⑤抗精神病薬服用中の症例。

EMR の登場、さらには近年の内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)による一括切除技術の著しい進歩により、かつて PPG の適応とされていたリンパ節転移の可能性がきわめて低い分化型の粘膜内癌を手術する機会はまれとなってきつつある。また、EMR の原点である strip biopsy としての EMR も意義があり、EMR の適応は拡大の傾向にある。

他方、PPG の適応は粘膜内癌から郭清技術の向上とともに予防的郭清を必要とする粘膜下層癌にも広がった。なお、幽門近位側縁から 4 cm という距離は脱気した状態で設定されるべきであり、実質上 L 領域小彎側の病変は適応にはならない。また、病変の範囲、とくに腫瘍遠位側縁が内視鏡観察で不明瞭な場合にも適応外とすべきである。

幽門機能によりアルカリ逆流は妨げられるが、胃酸分泌領域を残す PPG の場合、酸逆流の可能性があり³⁾、食道裂孔ヘルニア並存例も適応外としている。また、抗精神病薬を服用中の例や Parkinson 病を伴っている場合も術後うっ滞症状が出現し長期化しやすく、適応外と考えられる。

2. 胃の至適切離線、とくに遠位側切離線

胃の至適切離線、とくに至適遠位側切離線の問題は PPG における最大の論点のひとつである。長い間、遠位側切離線が幽門から 15 mm より短いと逆蠕動が起

263-00544

こり、強いうっ滞をきたしやすいと信じられていた。しかし近年、臨床的事実からこの定説に反する説が報告され、幽門からの切離線は 15 mm より長くなる傾向にある。貯留機能を担う胃穹隆部、体部と蠕動を担う幽門前庭部の容量的バランスが重要であり、その目安が遠位側は幽門近位側縁から 3 cm 前後であり、近位側は左胃大網動脈最終前枝当りであると考えられるが、この点については論議が続いている(「サイドメモ 1」参照)。

3. リンパ節郭清範囲、とくにNo. 5の問題

至適リンパ節郭清範囲についてはセンチネルノードナビゲーションサージェリーの概念が登場し、従来の D1, D2 といった画一的郭清から術中のセンチネルノードリンパ節生検の結果から各症例に応じたリンパ節郭清をめざす考えが台頭してきている。しかし、現時点では D1+ α あるいは D1+ β が一般的である。

著者らは No. 5 郭清において右胃静脈の内側のみを施行している。PPG の適応を満たす症例では No. 5 リンパ節転移はきわめてまれであり、また右胃静脈の外側部は腹膜と薄い脂肪織だけで通常リンパ節は認めず、右胃静脈より内側の郭清で No. 5 の郭清は実質なされていないと考えているからである。そして右胃静脈より内側を温存すれば迷走神経幽門枝と右胃動静脈が温存され、幽門機能と幽門洞および吻合部血流が保たれる。しかし、No. 5 郭清は不要とする報告や、完全郭清すべきという報告もあり、論議が続いている。

4. 幽門下動静脈の温存

沢井ら⁴⁾は、PPG の際 No. 5 および No. 6 郭清のた

めに右胃動脈、右胃大網静脈とともに切離し、胃胃吻合における血流を幽門下動脈に依拠した。

本動脈を温存することにより幽門洞と胃胃吻合部への血流が良好となり、遠位側切離線を幽門から離れて設定することが可能となり、近年 PPG の際には本動脈は温存される傾向にあるが、幽門下静脈の温存は郭清との整合性において議論がある。

血管温存に関する論議は技術的熟練度と術式の適応の問題と深く関係している(「サイドメモ 2」参照)。

PPGの利点と欠点(表 1)

幽門は貯留機能を維持し、胃内容の急速落下を妨げるとともに消化管ホルモンを介した膵液・胆汁分泌を促し、小腸における消化吸収効率を保持するばかりではなく、十二指腸液の逆流を妨げ残胃炎や逆流性食道炎の発症を抑制するなど、臨床上多くの利点を有する。しかし、蠕動運動を担う幽門前庭部が小さいため、術後にもたれ感を訴えたり長期にわたり残胃内に食物残渣が遺残する場合がある。さらに、胃酸分泌領域が残るために自経例では 171 例中 2 例(1.2%)に残胃潰瘍を発症した。PPG は“残胃にすこしだけきついが小腸をはじめとして身体全体にやさしい手術”と考えられる。

自律神経温存術式

胃癌における迷走神経温存術式は、三輪ら⁵⁾により提唱された。当初は迷走神経前幹から分布する肝枝の温存が主であったが、その後左胃動脈根部を併走する

サイド
メモ
1

胃の至適切離線

著者らが PPG 術後の内視鏡所見を検討した結果、遠位側切離線が幽門から 15 mm 未満と短い場合はむしろ術後に残胃うっ滞をきたしやすくと結論し、測定誤差を含めて 25 mm 以上離して切離すべきと報告した。しかし、幽門からの距離が離れるほどうっ滞をきたしにくいという結論には至っていない。PPG の最大の利点は貯留機能を保持しうることであるが、貯留する場所がなければ PPG の意義は半減する。よって残胃は大きく残す必要があるが、かつて胃角直上の胃体下部で切離し大きな残胃を設定したところ、著明なうっ滞症状を長期にきたし、治療に難渋した経験がある。胃は adoptive relaxation をなし貯留機能を担う薄い筋層の胃体部と、蠕動および攪拌を担う発達した筋層の幽門前庭部の機能の異なる 2 つの部分から成り立っており、両者の容量的バランスが必要と思われる。

サイド
メモ
2

幽門下動静脈の温存

著者は当初、幽門下動脈を温存せず大彎側を通常に郭清していたが、吻合の際に遠位側残胃大彎側の血流障害をきたしたため PPG を断念し、幽門側胃切除術に変更を余儀なくされた例が少なからずあった。本動脈を温存するようになってから大彎側血流障害により胃胃吻合を断念するという事態は皆無となり、胃遠位側切離線も幽門から遠ざけることが可能となった。幽門下動脈周囲の温存は神経温存の際と同様の技術で比較的容易であるが、静脈叢を豊富に抱える No. 6 郭清において幽門下静脈を温存しようすると周囲脂肪織を一部残さざるをえず、早期胃癌でも重要な郭清対象である No. 6 郭清が不十分になりがちであり、著者は郭清との両立は困難であると考えている。また、吻合部および幽門洞の静脈血流は右胃静脈を温存することで十分と思われる。

表 1 PPGの利点と欠点

<p>利点</p> <p>幽門が保たれていることにより</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 摂取食物の腸への墜落症状が妨げられ、ダンピング症候群の発症率が低い 2. 食物の腸への輸送が緩徐なために小腸における消化吸收効率がよく術後の体重回復に優れている 3. 膵外分泌機能への負担が軽く、75 gGTTにおいて正常パターンをとることが多い 4. 十二指腸液の胃内への逆流が妨げられ、残胃炎や逆流性食道炎の発症率が低く、将来的には残胃癌の発症率が抑制される可能性もある 5. また、胃内PHが低く保たれ鉄の酸化と吸収効率が保たれ鉄欠乏性貧血の発症率が低い 6. 胆嚢の周期的な運動能が保たれ、Oddi括約筋の抵抗も減少し、術後胆石症の発症率が低い <p>欠点</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 残胃周囲の血管と神経が除去され、かつ幽門が保存されているために術直後にうっ滞症状をきたしやすく、術後も残胃内に食物残渣が遺残しやすい 2. 胃酸分泌領域が残されるために残胃潰瘍を形成することがある

腹腔枝の温存が重要視されるようになっていった。

その臨床的効果は直腸癌における膀胱機能や性機能障害のときのように明瞭なものではなく、エビデンスもいまだに確立されたとはいえない。

しかし、とくに腹腔枝は腹腔神経節の内側角を形成し交感神経線維を交えて(「サイドメモ3」参照)肝、胆、膵、胃、十二指腸に分布し、さらには上腸間膜動脈神経節を形成し小腸や右半結腸を支配し⁶⁾、腸管神経系(enteric nervous system)を介して胃の消化、小腸の消化吸收作用、右半結腸の水分吸収作用と腸管の蠕動運動や消化管運動の協調や調節に深くかかわっている⁷⁾。腹腔枝を切離すると前述の諸臓器が交感神経支配だけとなり、消化器機能は大きく影響を受けるものと思われる。

これまで報告されてきた自律神経温存の意義として非神経温存例と比べて、①便通が正常に保たれていることが多く、②術後の体重減少率が低い、③術後胆石症の発症頻度が低い、④残胃炎の発症頻度が低く、そ

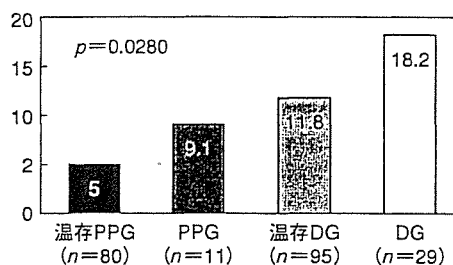


図 1 術式別術後胆石症発症頻度
術後胆石症発症頻度は DG 群がもっとも高く、温存 PPG 群がもっとも低く、幽門保存、神経温存の効果がともに推測された。

の程度も軽い、⑤ダンピング症候群の発症頻度が低い、などが報告されている⁸⁾。

著者らの検討では神経温存手術は非温存例に比べて郭清リンパ節個数や予後の面で劣ることはなかった。そして神経温存を意識するようになってから臓器解剖認識の精度が上がり、郭清の精度も高まったことを経験している。

1. 温存自律神経

温存する自律神経は表層では迷走神経前幹から分枝する肝枝と幽門枝であり、前胃枝は切離する。また、深層では迷走神経後幹および腹腔枝、さらには腹腔枝が腹腔神経節に分布した後に交感神経線維とともに深部動脈に沿って分布する総肝動脈および脾動脈周囲神経叢、それに連続して膈上縁に分布する膈枝、そして総肝動脈頭側背側を走行し肝十二指腸間膜内に分布する肝枝である。後胃枝はすべて切離する(図 1)。

2. 適応

ガイドラインでは PPG とともに縮小手術 A, B におけるオプションとしての位置づけである。著者らは予防的リンパ節郭清を要する早期胃癌全体を適応としており、U 領域胃癌にも応用し、噴門側胃切除の場合には幽門に分布する自律神経を温存するので、幽門形成

サイドメモ 3

“自律神経温存”か“迷走神経温存”か

神経温存手技は初期には迷走神経前幹から分岐する肝枝がおもな対象であり、迷走神経温存と呼称されていた。その後、腹腔枝を温存するようになり、さらには腹腔枝が腹腔神経節に分布した後に交感神経線維を混じて網目状に分布する総肝動脈周囲神経叢、脾動脈周囲神経叢、膈枝あるいは総肝動脈頭側背側寄りを行き、肝十二指腸間膜に分布する肝枝なども温存するようになってきた。その際には迷走神経温存という言葉は不適切となり、自律神経温存と呼称すべきである。また、これら神経叢温存の層は予防的 2 群郭清を行う場合に指標となる重要な郭清ラインであり“自律神経温存”という言葉の意義は深まる。

(Grade 4は各群に0でした)

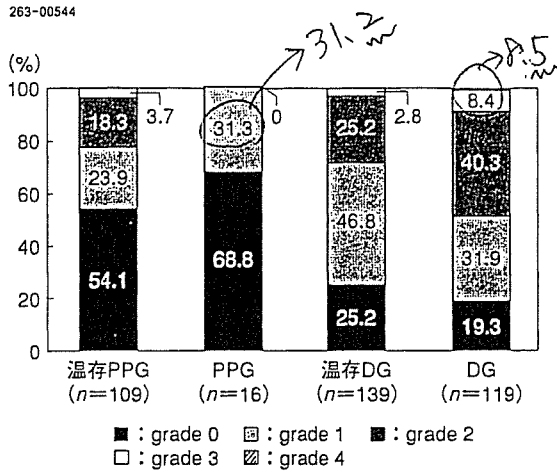


図2 残胃炎の発症頻度

幽門保存胃切除群は幽門側胃切除術群に比べて残胃炎の発症頻度が低い傾向にあった。また、幽門側胃切除術群において自律神経温存術群が発症頻度が低く、程度が軽い傾向にあった。

「がん克服分類」残胃炎の程度

grade 0：正常胃粘膜，grade 1：正常に近い軽度の発赤・浮腫，grade 2：中等度の発赤・浮腫，grade 3：強い発赤・浮腫，grade 4：潰瘍または多発びらん。

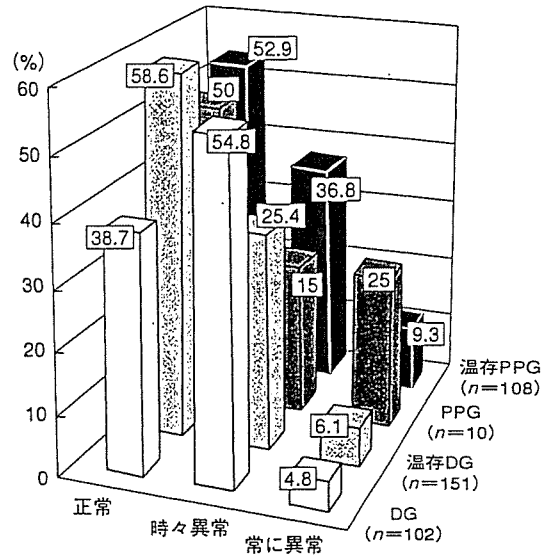


図3 便通異常の頻度

DG群に比べて他の群は便通が正常に保たれている頻度が高く、幽門保存、神経温存両者の効果が推測された。

は行っていないが、術後にうっ滞症状は認めていない。また、胆嚢摘出術も併施していない。

効果が示唆された(図2)。また、術後のアンケート調査では消化管運動を表現する便通評価において幽門保存、自律神経温存双方の効果が推測された(図3)。

機能温存手術の評価

幽門側胃切除術後患者を対象として自律神経温存 PPG(温存 PPG)，自律神経非温存 PPG(PPG)，自律神経温存幽門側胃切除術(温存 DG)，自律神経非温存幽門側胃切除術(DG)の4群に分けて機能温存手術の意義を検討した。術後胆石症発症については幽門保存、自律神経温存ともに抑制効果が推測された(図1)。厚生省がん研究助成金指定研究「がん克服新10か年計画・胃がんの進行程度に応じた適切な手術法の確立に関する研究」班で2000年に策定した胃切除術後の内視鏡残胃評価(「がん克服分類」)による解析結果では幽門保存が残胃炎の発症を抑制し、自律神経温存も若干の

文献

- 1) Maki, T. et al. : *Surgery*, 61 : 838-845, 1967.
- 2) 二宮基樹・他：胃外科の要点と盲点(荒井邦佳編)。文光堂，2003，pp.175-181.
- 3) 山口浩和・他：臨床外科，60 : 1557-1562, 2005.
- 4) 三輪晃一・他：日本外科学会雑誌，97 : 286-290, 1996.
- 5) 澤井清司・他：手術，50 : 325-331, 1996.
- 6) 佐藤達夫・他：臨床外科，58 : 1311-1315, 2003.
- 7) 唐木晋一郎・他：胃切除と再建術式(三輪晃一監)。医学図書出版，2005，pp.23-50.
- 8) 辻 秀樹・他：日本消化器外科学会雑誌，36 : 78-84, 2003.

* * *

Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group Study 9501

Takeshi Sano, Mitsuru Sasako, Seiichiro Yamamoto, Atsushi Nashimoto, Akira Kurita, Masahiro Hiratsuka, Toshimasa Tsujinaka, Taira Kinoshita, Kuniyoshi Arai, Yoshitaka Yamamura, and Kunio Okajima

From the Gastric Surgery Division, National Cancer Center Hospital; Cancer Information and Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute; Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo; Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata; Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center, Matsuyama; Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases; Department of Surgery, Osaka National Hospital; Department of Surgery, Osaka Medical College, Osaka; Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa; Department of Surgery, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan; the Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group.

Submitted October 24, 2003; accepted January 16, 2004.

This study was supported by the Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare, and the Second Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control by the Ministry of Health and Welfare, Japan.

Presented in part at the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 18-21, 2002 (abstract 697).

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

Address reprint requests to Takeshi Sano, MD, Gastric Surgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; e-mail: tksano@ncc.go.jp.

© 2004 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/04/2214-2767/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2004.10.184

ABSTRACT

Purpose

Radical gastrectomy with regional lymphadenectomy is the only curative treatment option for gastric cancer. The extent of lymphadenectomy, however, is controversial. The two European randomized trials only reported an increase in operative morbidity and mortality, but failed to show survival benefit, in the D2 lymphadenectomy group. We conducted a randomized controlled trial to compare the Japanese standard D2 and D2 + para-aortic nodal dissection.

Patients and Methods

Only experienced surgeons in both procedures from 24 Japanese institutions participated in the study. Patients with potentially curable gastric adenocarcinoma (T2-subserosa, T3, or T4) who were surgically fit were intraoperatively randomized. Postoperative morbidity and hospital mortality were recorded prospectively in a fixed format and were compared between the two groups in this study.

Results

A total of 523 patients were randomized between July 1995 and April 2001. Postoperative complications were reported in 24.5% of all patients. Although the morbidity for the extended surgery group (28.1%) was slightly higher than the standard group (20.9%), there was no difference in the incidence of four major complications (anastomotic leak, pancreatic fistula, abdominal abscess, pneumonia) between the two groups. Hospital mortality was reported at 0.80%: one patient in each group died of operative complications, while one from each group died of rapid progressive cancer while inpatient.

Conclusion

Specialized surgeons could safely perform gastrectomy with D2 lymphadenectomy in patients with low operative risks. Para-aortic lymphadenectomy could be added without increasing major surgical complications in this setting.

J Clin Oncol 22:2767-2773. © 2004 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Gastric cancer is the second most common malignancy in the world, and surgical resection remains the only curative treatment option. Lymph node metastases occur during the early stages of this disease, and regional lymphadenectomy is recommended as part of radical gastrectomy. However, the extent of lymphadenectomy to achieve the optimal

result is controversial, and there is no worldwide consensus.

Japanese surgeons first introduced the extended lymphadenectomy procedure, known today as D2, in the 1960s.¹ This technique requires the systematic dissection of lymph nodes in the first tier (perigastric) and the second tier (along the celiac artery and its branches). Early studies have reported that between 30% to 40% of patients

Table 1. Eligibility Criteria of the Study

<p>Before operation</p> <p>Entry criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Histologically proven adenocarcinoma 75 years or younger Forced expiratory volume in 1 second \geq 50% Arterial oxygen pressure in room air \geq 70 mm Hg Creatinine clearance \geq 50 mL/min Written consent <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma in the remnant stomach Borrmann type 4 (linitis plastica) Synchronous or metachronous malignancy in other organs except for cervical carcinoma in situ and colorectal focal cancer in adenoma Past history of myocardial infarction or positive results of exercise ECG Liver cirrhosis or chronic liver disease with indocyanine green test \geq 10% <p>During operation</p> <ul style="list-style-type: none"> Macroscopic T staging is T2-subserosa, T3, or T4 Potentially curative operation is possible No gross metastasis in para-aortic nodes (frozen section diagnosis not allowed) Peritoneal lavage cytology is negative for cancer cells

with positive lymph node metastases including the second tier lymph nodes, have survived longer than 5 years with D2 lymphadenectomy.² However, D2 gastrectomy has a steep learning curve,³ and may be associated with a higher-than-expected operative morbidity and mortality.

Two European randomized controlled trials comparing D1 and D2 gastrectomy revealed a high operative mortality exceeding 10% in the D2 group.^{4,5} Based on these reports, the British National Health Service Cancer Guidance discourages the use of D2 technique in routine clinical practice.⁶ In contrast, D2 gastrectomy is considered a standard and safe procedure in Japan, where 100,000 cases of gastric cancers are diagnosed every year. General surgeons are taught this technique early during their surgical training.⁷ The Japanese nationwide registry reported an operative mortality of less than 2%, and in specialized institutions, less than 1% for D2 gastrectomy.^{8,9}

Since the eighties, even more radical extended lymphadenectomy procedures had been practiced in many Japanese specialized centers. It was reported that 20% to 30% of patients with nonearly gastric cancer had microscopic metastasis present in the para-aortic nodes.¹⁰⁻¹³ The 5-year survival for these patients has reached 14% to 30% after extended systematic dissection. In addition to D2 lymphadenectomy, lymph nodes around the upper abdominal aorta were dissected, primarily for ultimate local tumor control. However, this extended dissection may not only increase operative morbidity but also may effect the function of other abdominal organs.

There has never been a prospective study to assess the perioperative morbidity and mortality in Japanese patients after D2 gastrectomy or more extended surgery. To evaluate the survival benefit and operative complications of D2 gas-

trectomy and extended para-aortic dissection in gastric cancer surgery, a multi-institutional randomized controlled trial was conducted on behalf of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The accrual closed with 523 patients. We hereby present the data on the operative morbidity and mortality, which are the secondary end points of this trial. Survival analysis is scheduled to take place in August 2006.

PATIENTS AND METHODS

Objectives and End Points of the Study

A prospective randomized controlled trial was designed to compare the two surgical techniques: the standard lymphadenectomy and the standard lymphadenectomy with the addition of para-aortic node dissection for gastric cancer. Only surgeons with sufficient experience of para-aortic dissection for gastric cancer participated in the trial. Since the role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy was not established, no patients received chemotherapy until recurrent disease was diagnosed.

The primary end point was the overall survival, while the secondary end points were the relapse-free survival, operative morbidity, hospital mortality, and quality of life. Randomization and data handling for this study was performed by the Data Centre of the JCOG, a government-sponsored organization for multi-institutional clinical trials.¹⁴

Eligibility Criteria

Eligibility criteria for this study are shown in Table 1. Patients with advanced gastric cancer deemed curable and fit for surgery were recruited into the trial following informed consent. Borrmann type 4 tumors (linitis plastica) were excluded because of their very poor prognosis after surgery. Liver cirrhosis and ischemic heart disease were important risk factors for mortality after surgery and hence were excluded from the study. Para-aortic lymph node metastasis is extremely rare in T1 (invasion confined