

**Fig. 1** Longitudinal changes in the mean scores of various components of the questionnaire among all patients during the first postoperative year. Scores for most components of the questionnaire showed the worst value at 1 month postoperatively and improved

thereafter. A higher score represents superior outcome in the global health status and functioning scales. A lower score represents superior outcome in the symptom scales

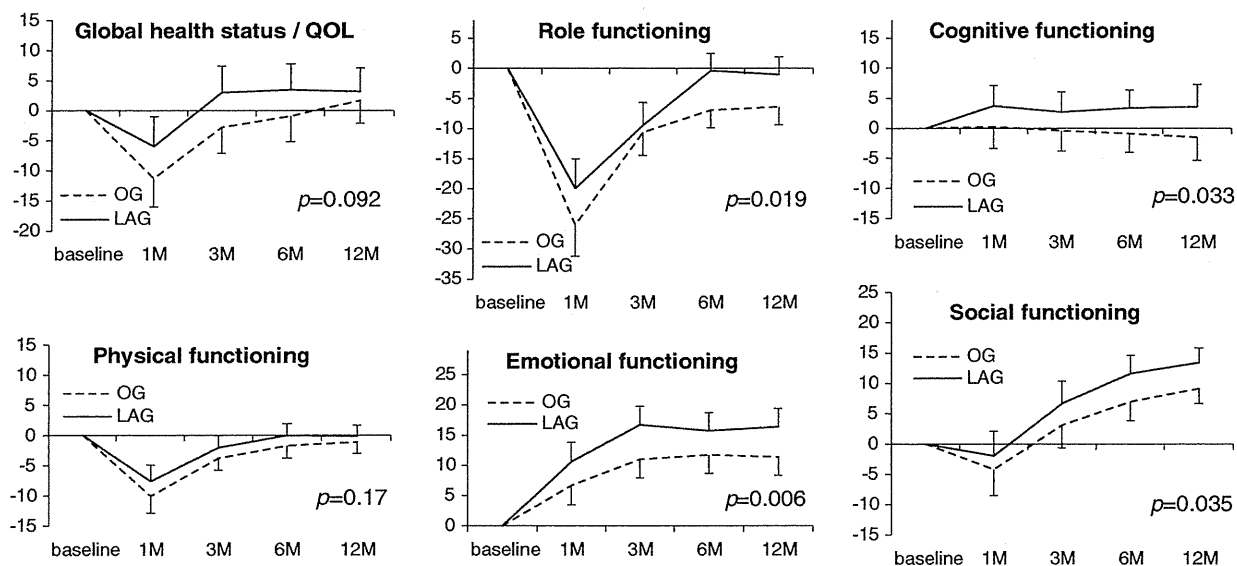
laparoscopic approach were observed for role functioning ( $p = 0.019$ ), emotional functioning ( $p = 0.006$ ), cognitive functioning ( $p = 0.033$ ), and social functioning ( $p = 0.035$ ) (Fig. 2). Of the three symptom scales and six single items in the QLQ-C30 reflecting postoperative symptoms, statistically significant differences in favor of the laparoscopic approach were observed in pain ( $p = 0.023$ ) and fatigue ( $p = 0.036$ ), although no difference was observed in the other seven components. Regarding the QLQ-STO22, statistically significant differences in favor of the laparoscopic approach were observed in eating restriction ( $p = 0.046$ ), taste problems ( $p = 0.002$ ), and anxiety ( $p = 0.036$ ) (Fig. 3).

For the subscales in which significant differences were observed by analysis using the linear mixed model, comparisons were made between the two approaches at each time point after surgery. Scores for role functioning, emotional functioning, cognitive functioning, and social functioning showed a tendency to be superior for the laparoscopic approach at 6 and 12 months postoperatively. In contrast, all five symptom scales with significant

differences in the previous analyses (two from the QLQ-C30 and three from the QLQ-STO22) were shown to be in favor of the laparoscopic approach at 1, 3, and 6 months postoperatively, whereas no difference was observed at 12 months postoperatively (Table 3).

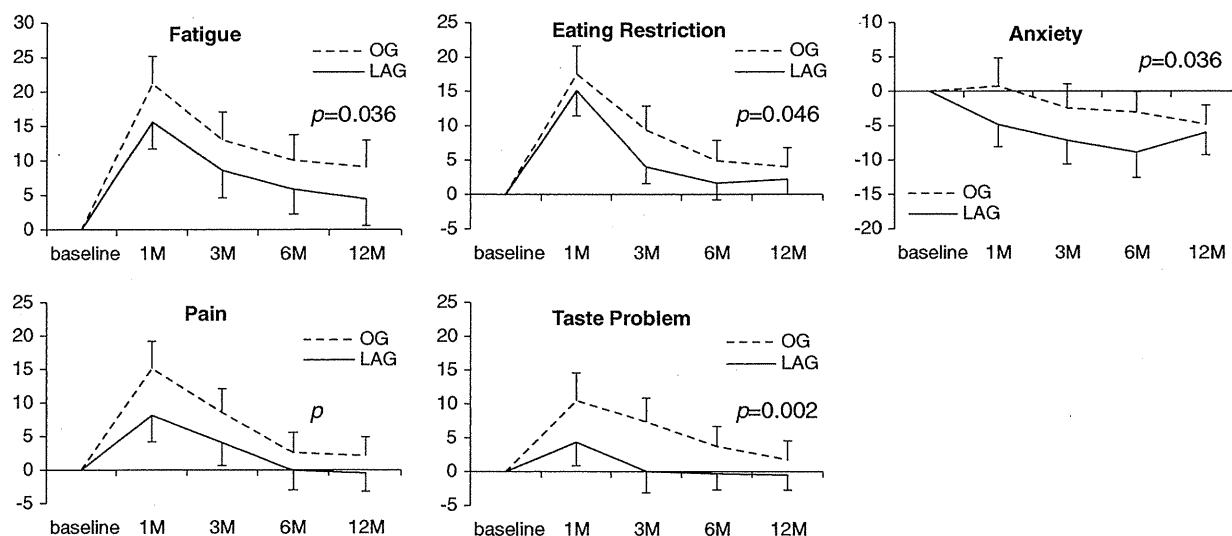
### Discussion

Safety and oncological outcomes such as survival time have been the traditional endpoints commonly used to evaluate treatments for cancer. More recently, patient-oriented outcomes such as health-related quality of life (HRQOL) began to be recognized as additional endpoints in some types of clinical trials. Questionnaires that are to be used for the evaluation need to be well-established instruments in terms of reliability, reproducibility, feasibility, and clinical validity, rather than physician-based, non-validated questionnaires. The core questionnaire EORTC QLQ-C30 [8] and its supplementary organ-specific module QLQ-STO22 [9] were employed in the current



**Fig. 2** Mean score changes from the baseline of the global health status and functioning scales of the open surgery group (OG) and the laparoscopic surgery group (LAG) at each time point. *QOL*, quality of life; *M*, months. *Error bars* represent 95 % confidence interval. *Zero*

*line* represents the baseline score. Higher values denote superior outcome. *p* values were calculated by the analyses using the linear mixed model to detect differences between the two approaches throughout the postoperative 12-month period



**Fig. 3** Mean score changes from the baseline of five symptom scales in which significant differences between the two approaches were observed. *Error bars* represent 95 % confidence interval. *Zero line* represents the baseline score. Lower values denote superior outcome.

*p* values were calculated by the analyses using the linear mixed model to detect differences between the two approaches throughout the postoperative 12-month period

study because these, along with FACT-G [14], have been translated into several languages and have undergone validation studies in the corresponding countries [10, 11, 15].

In a previous study [16], the authors used the Japanese language version of the EORTC QLQ-C30 and STO22 to compare the postoperative HRQOL of patients who

underwent open total gastrectomy, open distal gastrectomy, and laparoscopic distal gastrectomy. A trend toward more favorable scores was observed among the patients treated by laparoscopic distal gastrectomy. However, because the laparoscopic approach was used more frequently to treat early-stage cancer, there were inevitable differences in background in that patients who were treated with open

**Table 3** Differences in mean scores between the two approaches and the corresponding *p* values at each time point

	1 M		3 M		6 M		12 M	
	Difference	<i>p</i> value	Difference	<i>p</i> value	Difference	<i>p</i> value	Difference	<i>p</i> value
Role	-6.1	0.099*	-1.2	0.67	<b>-6.5</b>	<b>0.002**</b>	<b>-5.4</b>	<b>0.014**</b>
Emotional	-3.9	0.10	<b>-5.7</b>	<b>0.012**</b>	-4.0	0.074*	<b>-5.0</b>	<b>0.023**</b>
Cognitive	-3.5	0.18	-3.1	0.21	-4.3	0.057*	-5.1	0.066*
Social	-2.3	0.46	-2.6	0.19	<b>-4.7</b>	<b>0.036**</b>	<b>-4.3</b>	<b>0.016**</b>
Fatigue	5.6	0.052*	4.4	0.13	4.2	0.12	4.6	0.10
Pain	<b>7.0</b>	<b>0.017**</b>	4.5	0.075*	2.7	0.21	2.6	0.20
Eating restriction	2.4	0.37	<b>5.4</b>	<b>0.003**</b>	3.2	0.070*	1.8	0.26
Taste problem	<b>6.2</b>	<b>0.018**</b>	<b>7.3</b>	<b>0.002**</b>	<b>4.1</b>	<b>0.023**</b>	2.3	0.16
Anxiety	<b>5.6</b>	<b>0.020**</b>	4.7	0.063*	<b>5.8</b>	<b>0.033**</b>	1.2	0.63

The difference was calculated as follows: (the mean score at the particular time point for OG – the base line score for OG) – (the mean score at the particular time point for LAG – the baseline score for LAG). Because high scores denote superior outcome for the functioning scales and inferior outcome for the symptom scales, negative values in the differences in functioning scales and positive values in the differences in symptom scales denote superiority of the laparoscopic approach. *M* months

\* and italics mean < 0.1

\*\* and bold type mean < 0.05

surgery had more advanced cancer and were liable to receive more extended lymph node dissection followed by postoperative adjuvant chemotherapy. To prove robustly that the laparoscopic approach results in improved HRQOL, the authors went on to perform the current prospective multi-institutional comparison between the two approaches only among patients who were diagnosed to have early (T1 stage) gastric cancer.

The trend of longitudinal scores of all 145 patients revealed worst scores at 1 month after surgery in most of the subscales. The scores gradually improved and returned to the preoperative levels by 6 to 12 months postoperatively. However, some subscales did not assume this pattern. Subscales related to the mental status such as emotional functioning and anxiety had the worst value preoperatively. It is easy to imagine that even patients with early gastric cancer would feel anxious preoperatively, at the time when they had been informed of having a cancer and were awaiting surgery. These patients likely felt more relieved 1 month after surgery when they were informed that the early clinical stage was confirmed by pathological examination of the resected specimen after an uneventful postoperative course. However, the scores for fatigue and diarrhea among the symptom scales did not recover to the preoperative levels even after 12 months, as was found in the previous studies [16, 17]. The fatigue score did improve after the worst score at the first postoperative month, but a period of 12 months was apparently not sufficient for full recovery. As for the diarrhea score, no improvement was observed throughout the first year. Diarrhea was presumably a result of early entry of food into the intestines, which induces hyperperistalsis, a symptom caused by the lack of a

functional pyloric ring, and, again, is unlikely to improve in 12 months.

In the comparisons using the linear mixed model, no significant difference between the approaches was observed in physical functioning, the primary endpoint, where substantial difference had been detected in the previous study [16]. The smaller wound in the laparoscopic approach was expected to decrease stress caused by wound pain, and superiorities in symptoms scores such as pain and fatigue had actually been shown in the current study during the first 6 months. Our assumption was that these differences in symptoms would be translated into differences also in the physical functioning subscale, but this was not what we found. However, benefits of the less-invasive approach were actually shown in components such as role functioning and social functioning subscales. These results are encouraging signs for laparoscopic surgeons because these subscales are considered to more comprehensively reflect the patients' living status. On the other hand, no differences between the two approaches were observed in symptom scales related to the functional aspect of the digestive tract such as reflux, diarrhea, abdominal pain, and dysphagia. These results had been anticipated because, theoretically, no difference regarding symptoms caused by the loss of the distal stomach should exist between the two approaches.

The strength of this trial is in the comparison of the HRQOL measured longitudinally at 1, 3, 6, and 12 months after surgery, which provides information regarding how long the seemingly beneficial effect of minimally invasive surgery actually persists. In most of the previous studies, comparisons between the approaches had been made only

at one time point and at varying time intervals after surgery. Yasuda et al. [18] used their own questionnaires to compare HRQOL, which was measured at a single time point (mean time interval from surgery, 98 months) and found no statistical difference between the approaches. Ikenaga et al. [19] also used their original questionnaire and compared the data measured at a single time point (mean time interval from surgery, 35 months). The patients who underwent LAG tended to be more satisfied, but benefit after a long-term follow-up was not clarified. Liu et al. [20] used EORTC QLQ-C30 and STO22 and reported superior HRQOL of the LAG at a mean follow-up time of 21 months. Lee et al. [21] also used EORTC QLQ-C30 and STO22 and reported inferior HRQOL of the LAG at a mean follow-up time of 22 months. In all these studies, the time point for evaluation of the HRQOL had not been pre-specified, and moreover the data at baseline (before surgery) were unavailable.

Kim et al. [22] performed a prospective randomized study to explore the same issue using the same instruments and found no significant difference in most subscales from 6 months to 5 years after surgery, despite the significant advantage in favor of LAG up to 3 months postoperatively [23]. This study has shown quite convincingly that the laparoscopic approach improves QOL only during the early postoperative recovery when patients are estimated to benefit most from the smaller wound and less pain characteristic of the minimally invasive approach. However, there are weaknesses in this study in addition to being a single-institution study in which all surgery was conducted by a single surgeon. The linear mixed model comprehensively compares the health-related outcome scores between the two approaches during the period from 6 months to 5 years postoperatively. This comparison could overlook or underestimate any possible difference that may be found relatively early at 6 to 12 months after surgery. The aim of our study was to explore whether the well-documented benefits of LAG could persist beyond the first 6 months. We have considered the differences between the two approaches for up to 12 months postoperatively and identified subscales in which significant differences were detected by the linear mixed model. For these subscales, comparisons were also conducted at each time point by Student's *t* test, and significant differences in favor of the LAG was observed for role, social, and emotional functioning scores even at 12 months after surgery. Thus, our results point to the encouraging fact that the benefit of the minimally invasive approach is not necessarily transient.

A weakness inherent to this study is that it is not a randomized trial. Although LAG for early-stage cancer has been covered by insurance in Japan and is often selected in general clinical practice to treat early-stage cancer, even in community hospitals, it has not been listed as a standard

treatment in the Japanese guidelines for the treatment of gastric cancer [12]. Under the circumstances in which the newer treatment option is no longer perceived by the public as purely investigational, it was not practical for a study group consisting mainly of community hospitals to conduct a randomized trial. To minimize biases, institutions where surgeons were apparently in the learning-curve phase for LAG were not invited to participate, whereas all participating institutions performed a sufficient number of gastrectomies per year to be considered as high volume by the Western standard [24, 25]. Another weakness is the lack of data beyond 12 months. However, Kim et al. [22] suggested in a randomized trial that analysis of data beyond that time point could be futile. A pivotal randomized trial, JCOG0912, comparing the two approaches for early-stage gastric cancer with overall survival as a primary endpoint has recently completed patient accrual [26]. In this study, assessment of HRQOL, one of the secondary endpoints, has been conducted at the baseline and at 1, 3, and 12 months and 3 years after surgery, and will eventually provide convincing data regarding the difference in HRQOL in the long term. From what we have learned from the current study, the future trial to explore benefits of the minimally invasive approach in terms of QOL should conduct assessment for at least 12 months and select an endpoint that more comprehensively observes patient living status such as role functioning and social functioning subscales. In addition, the use of novel questionnaires to evaluate postgastrectomy symptoms in greater detail [27] needs to be seriously considered. However, final results and interpretations of the JCOG0912 might rule out the possibility of conducting further open versus laparoscopic randomized trials in early-stage cancer. If such is the case, future trials will need to select more advanced cancer as a target.

To conclude, laparoscopic distal gastrectomy for early-stage cancer can be conducted safely by surgeons with sufficient expertise. The study was considered negative because no benefit of laparoscopic approach was observed in terms of physical functioning, the primary endpoint, throughout the 12 months postoperatively. However, the minimally invasive approach resulted in more favorable scores for some of the symptom scales during the first 6 months, and benefits in terms of several functioning scales were detectable even at 12 months after surgery.

## References

1. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Nelson H. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg.* 2007;246(4):655–62.

2. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):44–52.
3. Etoh T, Inomata M, Shiraishi N, Kitano S. Minimally invasive approaches for gastric cancer—Japanese experiences. *J Surg Oncol*. 2013;107(3):282–8.
4. Hosono S, Arimoto Y, Ohtani H, Kanamiya Y. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2006;12(47):7676–83.
5. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg*. 2007;245(1):68–72.
6. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized trial (KLASS trial). *Ann Surg*. 2010;251(3):417–20.
7. Katai H, Sasako M, Fukuda H, Nakamura K, Hiki N, Saka M, Yamaue H, Yoshikawa T, Kojima K. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer*. 2010;13(4):238–44.
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
9. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, Moore J, Koller M, Turhal NS, Stuart R, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2260–8.
10. Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, Gotoh I, Sakai H, Yoneda S, Noguchi Y, Ogasawara H, Yoshida K. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34(6):810–5.
11. Morita S, Kaptein AA, Oba K, Sakamoto J. The domain structure of the EORTC QLQ-STO22 supported by Japanese validation data. *Psychooncology*. 2008;17(5):474–9.
12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113–23.
13. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 3rd ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
14. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570–9.
15. Fumimoto H, Kobayashi K, Chang CH, Eremenco S, Fujiki Y, Uemura S, Ohashi Y, Kudoh S. Cross-cultural validation of an international questionnaire, the General Measure of the Functional Assessment of Cancer Therapy scale (FACT-G), for Japanese. *Qual Life Res*. 2001;10(8):701–9.
16. Kobayashi D, Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22. *World J Surg*. 2011;35(2):357–64.
17. Kong H, Kwon OK, Yu W. Changes of quality of life after gastric cancer surgery. *J Gastric Cancer*. 2012;12(3):194–200.
18. Yasuda K, Shiraishi N, Etoh T, Shiromizu A, Inomata M, Kitano S. Long-term quality of life after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc*. 2007;21(12):2150–3.
19. Ikenaga N, Nishihara K, Iwashita T, Suehara N, Mitsuyama S. Long-term quality of life after laparoscopically assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2006;16(2):119–23.
20. Liu J, Yang K, Chen XZ, Dai B, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Quality of life following laparoscopic-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(119):2207–12.
21. Lee SS, Ryu SW, Kim IH, Sohn SS. Quality of life beyond the early postoperative period after laparoscopy-assisted distal gastrectomy: the level of patient expectation as the essence of quality of life. *Gastric Cancer*. 2012;15(3):299–304.
22. Kim YW, Yoon HM, Yun YH, Nam BH, Eom BW, Baik YH, Lee SE, Lee Y, Kim YA, Park JY, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). *Surg Endosc*. 2013;27(11):4267–76.
23. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, Bae JM. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2008;248(5):721–7.
24. Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VE, Putter H, Krijnen P, van der Geest L, Bosscha K, Verheij M, van de Velde CJ, Wouters MW. Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. *Eur J Cancer*. 2012;48(7):1004–13.
25. Anderson O, Ni Z, Moller H, Coupland VH, Davies EA, Allum WH, Hanna GB. Hospital volume and survival in oesophagectomy and gastrectomy for cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2408–14.
26. Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, Yoshikawa T, Ando M, Terashima M, Ito S, Takagi M, Takagane A, Ninomiya M, et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912). *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(3):324–7.
27. Nakada K, Ikeda M, Takahashi M, Kinami S, Yoshida M, Uenosono Y, Kawashima Y, Oshio A, Suzukamo Y, Terashima M, Kodera Y. Characteristics and clinical relevance of post-gastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS)-45: newly developed integrated questionnaires for assessment of living status and quality of life in postgastrectomy patients. *Gastric Cancer* 2014. doi:10.1007/s10120-014-0344-4

資 料 1



Japan Clinical Oncology Group

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)  
胃がんグループ

独立行政法人国立がん研究センター研究開発費 26-A-4

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

厚生労働科学研究委託費 H26-革新的がん一般-053

「患者の QOL 向上をめざした胃がんに対する低侵襲標準治療確立に関する多施設共同試験」班

# JCOG1401

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実施計画書 ver0.3

Nonrandomized confirmatory study of laparoscopy assisted total gastrectomy  
and proximal gastrectomy with nodal dissection  
for clinical stage I gastric cancer

略称: cSt-I GC LATG PG sP3

グループ代表者: 笹子 三津留

兵庫医科大学 上部消化管外科

研究代表者/研究事務局: 片井 均

国立がん研究センター中央病院 胃外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

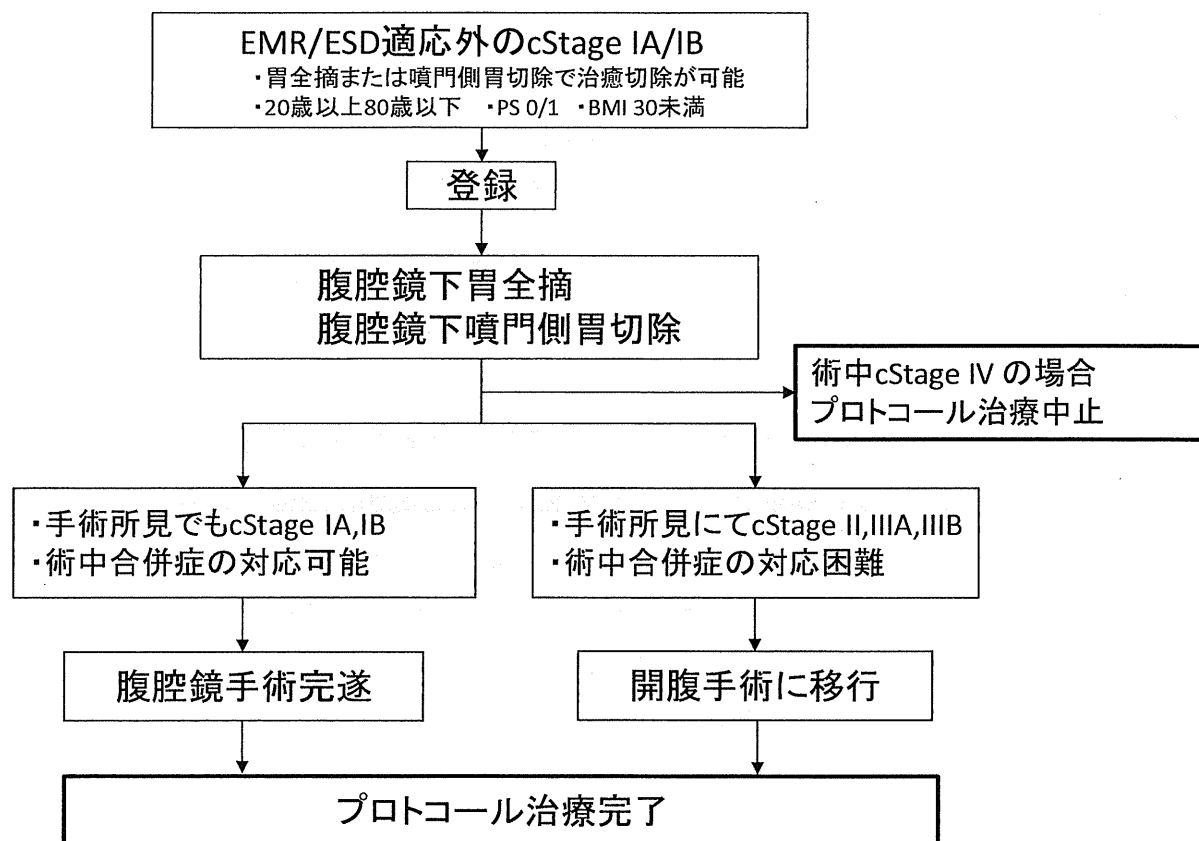
TEL: 03-3542-2511 (内線 2441)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: hkatai@ncc.go.jp

## 0. 概要

## 0.1. シェーマ



## 0.2. 目的

EMR/ESD の適応とならない T1N0、T1N(+)、T2N0(胃癌取扱い規約第 14 版; T1N(+))のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ)の胃癌患者を対象として、リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下胃全摘術および噴門側胃切除術の安全性を検証する。

Primary endpoint: 縫合不全発生割合(食道空腸吻合)

Secondary endpoints: ①全生存期間、②無再発生存期間、③腹腔鏡下手術完遂割合(全手術例を分母とし、開腹へ移行することなく腹腔鏡下胃切除術を完遂した患者数を分子とする割合)、④開腹移行割合(全手術例のうち、胃原発巣摘出前の術中診断でも T1N0、T1N(+)、T2N0(胃癌取扱い規約第 14 版; T1N(+))のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ)であった患者数を分母とし、その中で開腹へ移行した患者数を分子とする割合)、⑤有害事象発生割合、⑥手術関連死亡割合、⑦早期死亡割合、⑧Grade 4 の非血液毒性発生割合、⑨術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目までおよび入院期間中の体温の最高値)

## 0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌(一般型:pap、tub1、tub2、por1、por2、sig、muc のいずれか)と診断されている。
- 2) 内視鏡検査および上腹部造影 CT 検査(スライス厚 5mm 以下。造影剤アレルギーがある場合は単純 CT も可)にて、胃癌取扱い規約第 14 版における T1N0 または T1N(+)、T2N0 と診断されている。(T1N(+))のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ)なお、胃癌取扱い規約第 13 版における cStage IA(T1N0)または cStage IB(T1N1、T2[MP]N0)に相当する。
- 3) T2N0 の場合、内視鏡検査にて大弯線上に病変が存在しない。



- 4) 先行してEMRやESDが行われていない場合、「cN(+)(N(+))のリンパ節は13版の1群リンパ節のみ」あるいは「cN0かつ、内視鏡検査にてEMR/ESDの適応外」と診断されている。内視鏡検査におけるEMR(ESD)の適応外とは、以下のいずれかの条件を満たす場合を指す。
- ① 大きさが2 cmより大きい。
  - ② 深達度が粘膜下層(SM)か固有筋層(MP)のいずれかと診断されている。
  - ③ 主たる組織型が未分化型(por, sig, muc)である。
  - ④ 肉眼型が0-II c型(陥凹型)であり、かつ潰瘍もしくは潰瘍瘢痕を認める。
  - ⑤ EMR/ESDによる腫瘍の一括切除が不可能と判断される。
- 5) 先行してEMR/ESDが行われている場合、EMR/ESD後の病理組織学的検査により胃癌治療ガイドライン第4版で定められた追加外科切除が必要と判断され(3.9.参照)、以下の①~②を満たす。
- ① 登録日がEMR/ESD実施日から91日以内である(EMR/ESD後13週間後の同一曜日の登録は可)。
  - ② 先行するEMR/ESDにて、穿孔がない。
- 6) 内視鏡検査にて、腫瘍の占居部位によらず胃全摘術または噴門側胃切除術で治癒切除が可能と診断されている。切除範囲内であれば同時性多発癌の有無は問わない。
- 7) 十二指腸、食道への浸潤をいずれも認めない。
- 8) 登録日の年齢が20歳以上、80歳以下である。
- 9) Performance status(PS)はECOGの規準で0または1である(PSは必ずカルテに記載すること)
- 10) BMI(Body Mass Index)が30未満である。(BMI=体重(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>)
- 11) 上腹部手術の既往がなく、腸管(胃を含む)切除を伴う手術の既往がない。ただし、虫垂炎に対する虫垂切除は腸管切除に含めない。
- 12) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線治療、分子標的薬いずれの既往もない(他のがん種に対する術後補助療法としての内分泌療法の既往は、期間を問わず、治療終了から1年以上経過していれば、あっても登録可とする)。
- 13) 登録前56日以内の最新の検査値(登録日の8週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ③ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ④ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑤ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 14) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

#### 0.4. 治療

##### 腹腔鏡下胃切除術

(胃癌治療ガイドライン(医師用第4版)で規定されるリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下胃全摘術または腹腔鏡下噴門側胃切除術)

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 245人

登録期間: 3年。追跡期間: 登録終了後5年。総研究期間: 8年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.5.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.8.)

## 目次

0. 概要	2
0.1. シーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.3. 治療計画設定の根拠	14
2.4. 試験デザイン	19
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	20
2.6. 本試験の意義	20
2.7. 手術手技の品質管理	21
2.8. 附随研究(試料解析研究を含む)	21
2.9. JCOG バイオバンクプロジェクト	21
3. 本試験で用いる規準・定義	22
3.1. 記載法の原則	22
3.2. 原発巣の記載	22
3.3. リンパ節転移の記載(胃癌取扱い規約第 14 版)	24
3.4. その他の転移	25
3.5. 進行度(STAGE)	25
3.6. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第 13 版)	25
3.7. 治療結果の評価(胃癌取扱い規約第 14 版)	27
3.8. リンパ節郭清程度のカテゴリ(胃癌治療ガイドライン第 4 版)	27
3.9. ESD 後の治療方針アルゴリズム(胃癌治療ガイドライン第 4 版)	28
4. 患者選択規準	29
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	29
4.2. 除外規準	29
5. 登録・割付	31
5.1. 登録の手順	31
6. 治療計画と治療変更規準	32
6.1. プロトコル治療	32
6.2. プロトコル治療中止・完了規準	35
6.3. 併用療法・支持療法	35
6.4. 後治療	35
6.5. 腹腔鏡下胃切除術の妥当性の検討に関する中央判定のための写真撮影	37
7. 予期される有害事象	43
7.1. 予期される有害反応	43
7.2. 有害事象/有害反応の評価	45

<b>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b> .....	<b>46</b>
8.1. 登録前評価項目.....	46
8.2. 術中・術後の検査と評価.....	46
8.3. スタディカレンダー.....	49
<b>9. データ収集</b> .....	<b>50</b>
9.1. 記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF).....	50
<b>10. 有害事象の報告</b> .....	<b>51</b>
10.1. 報告義務のある有害事象.....	51
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	52
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務.....	53
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	54
10.5. 有害事象発生施設の研究機関の長の対応.....	54
10.6. 効果・安全性評価委員会での検討.....	54
<b>11. 効果判定とエンドポイントの定義</b> .....	<b>55</b>
11.1. 効果判定.....	55
11.2. 解析対象集団の定義.....	55
11.3. エンドポイントの定義.....	56
<b>12. 統計的事項</b> .....	<b>59</b>
12.1. 主たる解析と判断規準.....	59
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	59
12.3. 中間解析と試験の早期中止.....	59
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	60
12.5. 最終解析.....	60
12.6. 探索的解析.....	60
<b>13. 倫理的事項</b> .....	<b>62</b>
13.1. 患者の保護.....	62
13.2. インフォームドコンセント.....	62
13.3. 個人情報の保護と患者識別.....	63
13.4. プロトコルの遵守.....	64
13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認.....	64
13.6. プロトコルの内容変更について.....	64
13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)について.....	66
13.8. 補償について.....	66
13.9. 知的財産について.....	66
13.10. 本試験に関する情報公開.....	66
<b>14. モニタリングと監査</b> .....	<b>67</b>
14.1. 定期モニタリング.....	67
14.2. 施設訪問監査.....	70
<b>15. 特記事項</b> .....	<b>71</b>
15.1. 腹腔鏡手術の妥当性に関する中央判定.....	71
15.2. ビデオによる手術術式の検討.....	71
15.3. JCOG バイオバンクプロジェクト.....	71
<b>16. 研究組織</b> .....	<b>72</b>

---

16.1.	本試験の主たる研究班(資金源).....	72
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	72
16.3.	JCOG 代表者.....	73
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	73
16.5.	研究代表者/研究事務局.....	73
16.6.	参加施設.....	74
16.7.	JCOG プロトコール審査委員会.....	76
16.8.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	77
16.9.	JCOG 監査委員会.....	77
16.10.	JCOG 利益相反委員会.....	77
16.11.	データセンター/運営事務局.....	77
16.12.	プロトコール作成.....	79
17.	研究結果の発表.....	80
18.	参考文献.....	81
19.	付表 APPENDIX.....	84

## 1. 目的

EMR/ESD の適応とならない T1N0、T1N(+)、T2N0(胃癌取扱い規約第 14 版;T1N(+))のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ)の胃癌患者を対象として、リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下胃全摘術および噴門側胃切除術の安全性を検証する。

Primary endpoint: 縫合不全発生割合(食道空腸吻合)

Secondary endpoints: ①全生存期間、②無再発生存期間、③腹腔鏡下手術完遂割合(全手術例を分母とし、開腹へ移行することなく腹腔鏡下胃切除術を完遂した患者数を分子とする割合)、④開腹移行割合(全手術例のうち、胃原発巣摘出前の術中診断でも T1N0、T1N(+)、T2N0(胃癌取扱い規約第 14 版;T1N(+))のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ)であった患者数を分母とし、その中で開腹へ移行した患者数を分子とする割合)、⑤有害事象発生割合、⑥手術関連死亡割合、⑦早期死亡割合、⑧Grade4 の非血液毒性発生割合、⑨術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目までおよび入院期間中の体温の最高値)。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

胃がんの死亡数は年間約 5 万人(全がん死数 30 万人の約 1/6)であり、悪性新生物による死因の第 2 位であるが、その死亡率(対人口 10 万人)は男女それぞれ 53.9、33.2(1980 年)、53.2、27.4(2006 年)と減少傾向にある<sup>(1)</sup>。一方、我が国の罹患率(対人口 10 万人)は高く、1980 年には男女それぞれ 86.6、49.1 であったのが、2008 年にはそれぞれ 135.1、59.3 と上昇し、男性では第 1 位、女性では乳がん、大腸がんについて第 3 位となっている。また、世界的にみると胃がんの 2008 年の罹患数および死亡数は、それぞれ 99 万人と 74 万人と推定され、先進国では減少傾向にあるものの、悪性新生物中では罹患数では第 4 位、死亡数では肺がんについて第 2 位である<sup>(2)</sup>。

#### 2.1.2. 臨床病理

「胃癌取扱い規約第 14 版<sup>(3)</sup>」では、組織学的に胃癌を一般型と特殊型に分類している。本試験では、一般型胃癌を対象とする。

一般型は、乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌に分類される。臨床病理学的には、乳頭腺癌/管状腺癌を分化型癌(intestinal type)、低分化腺癌/印環細胞癌/粘液癌を未分化癌(diffuse type)に分ける分類法が用いられている。一般に分化型癌は腺管形成の良好な癌で膨張性の発育を示し、肉眼形態は境界明瞭な限局型が多い。進行すると血行性の肝転移が多く、また比較的高齢者に多い。一方、未分化型癌は腺管形成に乏しくびまん性に浸潤する癌とされ肉眼的に境界不明瞭なものも多く、リンパ行性転移や腹膜播種が多くみられる。分化型癌に比べて若年者の割合が高い。組織型別の予後に大きな差はなく、また、標準治療も組織型による違いはない。

一方、特殊型は、頻度が稀であり、予後が不良もしくは病因が特殊という特徴を有し、カルチノイド腫瘍、内分泌細胞癌、リンパ球浸潤癌、肝様腺癌、腺扁平上皮癌、未分化癌、その他の癌に分類される。

#### 2.1.3. 病期分類と病期別の標準治療と予後の概略

##### 1) 胃癌の病期分類について

2009 年、TNM 分類が第 6 版から第 7 版に改訂されたことに合わせて、本邦の胃癌取扱い規約は、2010 年に第 13 版から第 14 版に改訂された。第 13 版以前と第 14 版とで大きく異なる点は、リンパ節転移の程度が転移部位による分類から転移個数による分類に変更されたこと、壁深達度が MP と SS に細分化されたことである。しかしながら、これまでの治療開発は、リンパ節転移部位を基本とする進行度分類に基づいて行われてきた。本試験においては、第 14 版に基づいて記述するが、規約第 13 版と第 14 版を比較する記述が必要な部分については、理解を助けるために「規約第 13 版 Stage」「規約第 14 版 Stage」等と記述することとした。

##### 2) 胃癌取扱い規約第 13 版<sup>(4)</sup>について

深達度は T1(M:粘膜層、SM:粘膜下層)、T2(MP:固有筋層、SS:漿膜下組織)、T3(SE:漿膜浸潤あり)、T4(SI:他臓器浸潤)に分類され、N 分類はリンパ節転移の位置によって N1(1 群までのリンパ節転移)、N2(2 群まで)、N3(3 群まで)と分類される(表 2.1.3.a)。

表 2.1.3.a 胃癌取扱い規約第 13 版

	N0	N1	N2	N3
T1 (M/SM)	IA	IB	II	IV
T2 (MP/SS)	IB	II	III A	
T3 (SE)	II	III A	III B	
T4 (SI)	III A	III B		
H1、P1、CY1、M1(Tに無関係)				

N1:1 群リンパ節(胃原発腫瘍に近い胃壁周囲)、N2:2 群リンパ節(胃の栄養動脈周囲や、胃原発腫瘍から離れた胃壁周囲)、N3:3 群リンパ節(大動脈周囲、肝十二指腸靭帯など)。腫瘍の部位により決定される。

##### 3) 胃癌取扱い規約第 14 版<sup>(3)</sup>について

深達度は T1a(M:粘膜層)、T1b(SM:粘膜下層)、T2(MP:固有筋層)、T3(SS:漿膜下組織)、T4a(SE:漿膜浸潤あり)、T4b(SI:他臓器浸潤)に分類される。一方、同規約では、胃の領域リンパ節は No.1~12 および 14v(胃の周囲と胃の栄養血管に沿うリンパ節)と定義され、この領域リンパ節内の転移リンパ節個数によって、

N0(領域リンパ節に転移を認めない)、N1(領域リンパ節に1~2個の転移あり)、N2(領域リンパ節に3~6個の転移あり)、N3a(領域リンパ節に7個~15個の転移あり)、N3b(領域リンパ節16個以上の転移あり)に分類される(表 2.1.3.b)。

表 2.1.3.b 胃癌取扱い規約第 14 版(一部語句訂正)

	N0	N1	N2	N3a/N3b	T/Nによらず M1
T1(M/SM)	IA	IB	IIA	IIB	IV
T2(MP)	IB	IIA	IIB	IIIA	
T3(SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T4a(SE)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b(SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	
T/Nによらず M1					

日本胃癌学会によって2004年に作成された「胃癌治療ガイドライン(医師用第2版)<sup>(7)</sup>」によると、胃癌に対する定型手術(D2郭清)後の5年生存割合は、13th-IA期93.4%、13th-IB期87.0%、13th-II期68.3%、13th-IIIA期50.1%、13th-IIIB期30.8%、13th-IV期16.6%と報告されている。本邦からの規約第14版に基づく5年生存割合(国立がん研究センター中央病院(2000-2007年)は、Stage IA期99.7(99.5-99.9)%、IB期97.2(95.4-99.0)%、IIA期91.8(88.7-94.9)%、IIB期85.1(51.0-89.2)%、IIIA期73.8(67.7-79.9)%、IIIB期63.3(56.0-63.3)%、IIIC期49.5(41.5-57.5)%である。韓国のソウル大学からは、規約第14版に基づく5年生存割合がStage IA期95.1%、IB期85.6%、II期70.2%、IIIA期49.1%、IIIB期32.4%、IV期20.4%と報告されている<sup>(8)</sup>。表 2.1.3.cに、ソウル大学より報告された各病期別(M0)の5年生存割合を示す。

表 2.1.3.c. ソウル大学より報告された各病期別(M0)の5年生存割合(文献8より引用)

		M0			
		N0	N1	N2	N3
M0	T1	IA; 95.1%(n=3401)	IB; 90.2%(n=265)	IIA; 84.0%(n=121)	IIB; 71.1%(n=45)
	T2	IB; 87.6%(n=620)	IIA; 88.7%(n=261)	IIB; 74.2%(n=224)	IIIA; 54.3%(n=142)
	T3	IIA; 82.1%(n=662)	IIB; 73.0%(n=433)	IIIA; 57.7%(n=549)	IIIB; 37.5%(n=724)
	T4a	IIB; 69.2%(n=410)	IIIA; 61.4%(n=310)	IIIB; 46.7%(n=511)	IIIC; 26.9%(n=1217)
	T4b	IIIB; 41.0%(n=13)	IIIB; 25.0%(n=8)	IIIC; 22.5%(n=16)	IIIC; 10.9%(n=66)

2014年に改訂された「胃癌治療ガイドライン第4版<sup>(9)</sup>」に記載されている、日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズムを図2.1.3.に示す。cT1、N0の場合、cT1a(M)かつ2cm以下の分化型で潰瘍(-)であれば、内視鏡的粘膜切除術(EMR)/内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の適応となる。EMR/ESDの適応とならないcT1aやcT1b、cN0では胃切除とD1リンパ節郭清もしくは「D1+(D1プラス)」リンパ節郭清が行われる。cN+またはcT2-4aの場合は定型手術とD2郭清が標準手術となる。cT4bの場合、M0であれば合併切除を伴う胃切除+D2郭清を行う。遠隔転移を有する(M1)場合には化学療法、放射線療法、緩和手術、対症療法などが行われる。一方、根治的外科切除を受けた場合、病理検査によって、pStage Iと決定した場合は経過観察、pStage II/III(pT1およびT3/N0を除く)と決定した場合は1年間のS-1(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム)による術後補助化学療法が行われる(図2.1.3)。

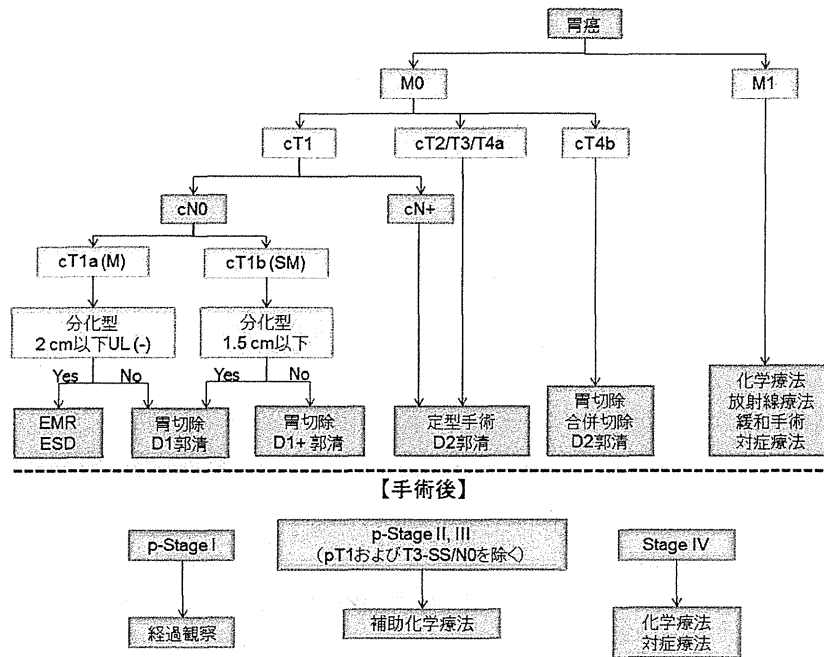


図 2.1.3. 日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム

#### 2.1.4. 腫瘍関連合併症

本試験の対象となる cStage IA, IB 胃癌は、治療開始時、ほとんどが無症状であり、特徴的な腫瘍関連合併症はない。

#### 2.1.5. 再発/増悪形式

本試験の対象の約 80%を占める早期胃癌(pT1N0, pT1N1) (規約第 13 版 stage)の再発割合は、Sano らの review によると 1.9%であった<sup>(10)</sup>。再発形式の約 60%が肝、肺、骨などの血行性転移で、腹膜転移を含む局所再発およびリンパ節再発がそれぞれ約 20%であった。なお、再発の約 20%は術後 5 年以降に認められた。pT2N0 胃癌も漿膜浸潤がないため再発形式は同様と考えられる。

腹腔鏡操作で露出した癌細胞が散布されることにより、腹腔鏡下手術に特有の再発形式である術後の創転移が増加する可能性が指摘されているが<sup>(11)</sup>、本試験の対象のように漿膜浸潤がなく、腫瘍が胃の壁内にとどまる胃癌では問題とならない。また、二酸化炭素による気腹操作が癌細胞にどのような影響を及ぼすかを検討した動物実験では、開腹手術と比べ肝臓への転移が促進されるという結果<sup>(12)</sup>と、それとは逆に気腹が肺転移を抑制するとの結果<sup>(13)</sup>が報告されており、一定の見解が得られていない。

#### 2.1.6. 予後因子/予測因子

胃癌の予後に影響を与える因子としては、Maruyama らが予後因子の retrospective な多変量解析による検討を行い、遠隔転移、深達度、リンパ節転移が最も重要なものと報告している<sup>(14)</sup>。また、岡島らの行った多変量解析では、胃壁深達度、リンパ節転移、年齢、肝・腹膜転移が重要な予後因子として報告されている<sup>(15)</sup>。早期胃癌のみに対象をしばった解析でも胃壁深達度、リンパ節転移が予後因子として報告されている<sup>(10, 16)</sup>。

#### 2.1.7. 対象集団選択の根拠

##### 1) 特殊型(胃がん取扱い規約 14 版)を対象から除外した理由

「胃がん取扱い規約 14 版」で定義される特殊型は、肝様腺癌を除き、「胃癌取扱い規約第 13 版<sup>(4)</sup>」においても特殊型として分類されており、多くの JCOG 胃がんグループの試験において治療開発の対象から除外されてきた。しかし、特殊型のうち肝様腺癌は、胃癌取扱い規約第 13 版<sup>(4)</sup>では区別されておらず一般型に当てはめて分類されてきた。従って、これまでの治療開発においても、肝様腺癌は除外されていない。しかしながら、肝様腺癌は、早期に発見されたとしても予後不良で根治切除後 2 年以内に死亡することが多い<sup>(5)</sup>。純粋な肝様腺癌の頻度は、7,200 例の胃癌病理の review では 28 例、わずか 0.39%との報告<sup>(6)</sup>もある。稀であり、予後が不良もしくは病因が特殊であることから、本試験では、肝様腺癌を含め、特殊型(胃がん取扱い規約 14 版)すべてを対象としないこととした。



## 2) T1N0、T1N(+)、T2N0(胃癌取扱い規約第14版; T1N(+))のリンパ節は13版の1群リンパ節のみを対象とした理由

腹腔鏡下手術のベネフィットが最も大きく、かつリスクが小さいと考えられる対象は、リンパ節の郭清手技の相違が予後に影響する可能性が最も低い NO-1、気腹による腹腔内遊離がん細胞への影響が無視できるとともに、腹膜転移を起こさないように腹膜側から病変部を注意深く取り扱う必要がない T1-2 の胃癌であることから、本試験の対象は EMR/ESD 絶対適応(cT1aN0、分化型かつ 2 cm 以下 UL(-))にあてはまらない、T1N0、T1N(+)、T2N0(胃癌取扱い規約第 14 版; T1N(+))のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみとした。これは「胃癌治療ガイドライン(医師用第 4 版)<sup>(9)</sup>」の「臨床研究としての腹腔鏡下胃切除術の適応」と一致している。腫瘍が SS にまで達すると、腹膜播種や局所再発のリスクが高くなるため病変部の直接把持は避ける等、慎重な手術操作が要求されるが、腫瘍の位置を触診で確かめられない腹腔鏡下手術ではこの操作ができない。

また、気腹が長期予後に及ぼす影響が明らかでないため、T3(SS)は対象から除外することとした。

大彎線にかかる cT2N0 は、解剖学的に脾動脈幹遠位側リンパ節(No.11d)や脾門リンパ節(No.10)へのリンパ節転移のリスクが高いと考えられており、脾臓摘出(脾摘)が標準治療である。そのため、本試験の対象から除外する。しかし、2014年に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」の結果、大彎に浸潤のない場合の脾温存の非劣性が示されたため、大彎に浸潤のない cT2N0 は本試験の対象となる。

cT2N1(規約第 13 版 Stage)については、JCOG0912「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術に対する非劣性を検証するランダム化比較試験」(2.3.3.にて後述)のプロトコール作成時は以下の 2 つの理由で対象から除外した。①腹腔鏡下手術でも D2 郭清は可能であるが技術的な難度が高く、施設によっては開腹手術の D2 郭清より不十分な郭清しか行われられない可能性がある状況であった。cT1N1、cT2N0 の pN2 の割合は 9%であるのに対して、cT2N1 の pN2 の割合は 25%と 2 群以上のリンパ節転移の頻度が高くなり(国立がんセンター中央病院 1993-94 年)、不利益を受ける患者の割合が多くなると考えられた。②2009 年胃癌学会での会場アンケート調査においても、多くの外科医が stage II 以上の胃癌を腹腔鏡下手術の対象とは考えていなかった。

本試験では腹腔鏡下胃全摘術および腹腔鏡下噴門側胃切除術の食道空腸吻合の安全性のみを検証し、有効性については JCOG0912 の結果を外挿することを考えている(2.3.4. 4)、2.4.2. 1)に後述)。従って生命予後における開腹手術に対する非劣性を外挿できる範囲は JCOG0912 の対象に限定されることから、適格条件は JCOG0912 と揃えておくべきと考えた。

## 3) 胃全摘もしくは噴門側胃切除が必要な患者を対象とした理由

胃癌に対して行われる手術は、切除範囲の広い順に、胃全摘術、幽門側胃切除術(幽門保存胃切除術を含む)、噴門側胃切除術である。JCOG0703(臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性に関する第 II 相試験)<sup>(17, 18)</sup>および JCOG0912<sup>(19)</sup>の対象から胃全摘、噴門側胃切除が必要な患者は除外された。

臨床病期 I 期胃癌に対する JCOG0703 の計画立案時、日本内視鏡外科学会のアンケート調査によると、腹腔鏡下胃全摘術 182 例、腹腔鏡下噴門側胃切除術 131 例が行われていたが、全体の 11.9%(313/2,631)に過ぎず、厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」(主任研究者: 北野正剛)で、腹腔鏡下手術を推進している 9 施設のアンケート調査でも胃全摘術の割合はわずか 4%であり、一般に普及するには時期尚早と考えたからである。技術面でも、食道空腸吻合の再建手技も標準化されておらず、少なくとも試験計画段階においては多施設共同臨床試験の対象とすべきでないと考えた。

胃全摘、噴門側胃切除は、幽門側胃切除や幽門保存胃切除と異なり、胃切除後の消化管再建ルートとして食道空腸吻合が必要となる。食道空腸吻合の縫合不全は、生じた場合には感染の併発が必至であり、適切に対処できない場合は致命的となる術後の最も重篤な合併症の一つである。

我が国では郭清を伴う開腹胃全摘術、開腹噴門側胃切除が非常に安全に行われている。我が国における開腹胃全摘術での食道・空腸吻合の縫合不全の発生率は 2.1%<sup>(20)</sup>、JCOG0110 の胃全摘・脾臓温存群では 3%であった。開腹噴門側胃切除での縫合不全の発生率は 0%であった<sup>(21-24)</sup>。

2011 年に、日本内視鏡外科学会が習熟度を問わず、学会会員に行ったアンケート調査によると、腹腔鏡下胃全摘 1,182 例、腹腔鏡下噴門側胃切除 336 例が行われ、全体の 20.0%(1,518/7,596)となり、JCOG0703 立案時に比べ広く行われるようになったと言える。2010 年および 2011 年の、同術式の縫合不全割合は、腹腔鏡

下胃全摘術 4.7%(106/2278)、腹腔鏡下噴門側胃切除術 5.4%(36/666)と、開腹手術と比較しやや高値である<sup>(25)</sup>。一方、習熟度の高い施設では、食道空腸吻合の手技は標準化され、最近の報告では、大規模試験ではないが、縫合不全発生割合 4%以下の報告が増え、開腹と同様との報告もある(表 2.3.4.に後述)<sup>(26-31)</sup>。しかしながら食道空腸吻合は難度が高く、手技の標準化の実現には習熟が必要と考えられているため、その安全性については前向き研究により検証する必要があると考えた<sup>(25)</sup>。腹腔鏡下胃全摘術および腹腔鏡下噴門側胃切除術の生命予後に関する有効性の評価については、T1、T2 腫瘍の生物学的悪性度が腫瘍の占居部位により異なるという報告はなく、JCOG0912 の結果を外挿可能であると考えた。本試験で胃全摘術、噴門側胃切除術の安全性が検証され、JCOG0912 で腹腔鏡下手術群の開腹群に対する非劣性が示された場合、JCOG0912 の対象と同ステージの胃癌に関するすべての腹腔鏡下手術の安全性および有効性が検証されることになると考えられる。

表 2.1.7. cStage IA、IB(規約第 13 版 Stage)胃癌<sup>\*</sup>に対する腹腔鏡手術の安全性・有効性の検証

※cStage IA(cT1N0)、IB(cT1N1、cT2[MP]N0)

	幽門側胃切除術	胃全摘術・噴門側胃切除術
安全性の検証	JCOG0703	本試験
有効性の検証	JCOG0912	JCOG0912 の結果を外挿

#### 4) EMR(ESD)後の患者を対象とする理由

前述のように「胃癌治療ガイドライン第 3 版<sup>(9)</sup>」では、cT1(M)で分化型、2 cm 以下、UL(-)の胃癌に対しては EMR/ESD が標準治療とされている。ただし、最近ではガイドラインの適応を超えて EMR や内視鏡的粘膜下層切除術(ESD)が行われるようになりつつある。JCOG 消化器内視鏡グループでも cT1(M)分化型胃癌のうち、①UL(-)で 2 cm を超える、②UL(+)で 3 cm 以下、を対象として、JCOG0607「早期胃癌における内視鏡的粘膜切除術(EMR、ESD)の適応拡大に対する第 II 相試験」が、cT1(M)、未分化型 2 cm 以下、UL(-)胃癌を対象として、JCOG1009/1010「未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第 II 相試験」が行われている。日常診療でもガイドラインの適応を超えて EMR や ESD を行った場合や、肉眼的にガイドラインの適応と考えて EMR や ESD を行った場合に、組織学的診断の結果、遺残や深達度、腫瘍径により追加胃切除が必要となる場合がある。このような場合の手術のリスクは、EMR や ESD を行わずに最初から胃切除を行う場合と異なるため、これらについても本試験の対象に含める。

#### 5) 肥満患者(Body Mass Index(BMI) $\geq 30$ )を除外した理由

通常の開腹手術に関しては、肥満患者では合併症の発生割合が高いと報告されており<sup>(32-33)</sup>、さらにリンパ節郭清の確実性が落ちると報告がある<sup>(34)</sup>。一方、腹腔鏡下手術に関しては、肥満患者の合併症発生割合は非肥満患者と同等であるという報告もあるが、手術時間は明らかに長くなり、技術的に難度が高い<sup>(35)</sup>。従って、本術式の安全性を担保するためには、一般的な手術適応から手術の難度が高く日本では欧米に比して頻度の低い肥満患者を除外するのが妥当と考えられるため、WHO の肥満基準<sup>(36)</sup>で「肥満」に分類される BMI  $\geq 30$  の患者(日本人の約 3%)は本試験の対象とはしない。

#### 6) 食道浸潤を認める患者を除外した理由

食道浸潤を認める胃癌に対して胃切除を行う場合の吻合操作は縦隔内で行わざるを得ず、従来の食道空腸吻合と比較しても手術可動域がさらに制限されるため高難度となる。そのため、食道浸潤がない胃癌に対する腹腔鏡下手術とは安全性が異なる(開腹手術が適切である程度が高い)ため除外することとした。

JCOG0110 では、当初、食道浸潤を認める患者は対象とされなかったが、患者登録期間の後半に集積ペースを上げるため 3 cm 未満の食道浸潤を認める患者が対象として追加されている。食道浸潤がんの JCOG0110 の脾温存群 254 例のうち食道浸潤を認めたのはわずか 17 例であり、この 17 例を除いて解析しても縫合不全の発生割合は変わらなかった。なお、食道浸潤を認める胃がんの食道浸潤長の術前正診割合は低く、術前登録を行う本試験の患者選択規準に組み込むことは難しいと判断した。

## 2.2. 対象に対する標準治療

我が国における早期胃癌に対する手術治療は、進行胃癌と同じく 2/3 以上の胃切除と D2 郭清を行う定型的胃切除が行われ、良好な成績を示してきた。さらに、粘膜内癌の詳細な解析からリンパ節転移の可能性がほとんどない患者集団の抽出が可能となった。また、規約第 13 版による 2 群リンパ節転移がない(pN0-1)早期胃癌の予後は非常に良好であることも判明し、すべての早期胃癌に定型手術を行うことは over surgery であると考えられるようになった。リンパ節郭清範囲の定義は、「胃癌治療ガイドライン第 4 版<sup>(9)</sup>」で図 2.2.のよう

に胃切除の術式別に、切除するリンパ節番号が規定されている。胃全摘術では、D0:D1 に満たない郭清、D1:No.1-7、D1+:D1+No.8a、9、11p、D2:D1+No.8a、9、10、11p、11d、12a。噴門側胃切除術では、D0:D1 に満たない郭清、D1:No.1、2、3a、4sa、4sb、7、D1+:D1+No.8a、9、11p と規定されている。前述の胃癌治療ガイドラインには、cT1(M)N0 で分化型 2.0 cm 以下の胃癌に対しては EMR/ESD、その他の胃癌に対してはリンパ節郭清を伴う開腹胃切除術が標準治療として記載されている。ただし、EMR/ESD の適応とならない cT1(M)N0、あるいは cT1(SM)N0 で分化型 1.5 cm 以下の胃癌には、D1 郭清が行われている。さらに、D1 郭清の適応とならない cT1(SM)N0、には、D1+郭清が行われている。早期胃癌でも cT1N(+ )に対しては、D2 郭清(定型手術)が推奨されている。

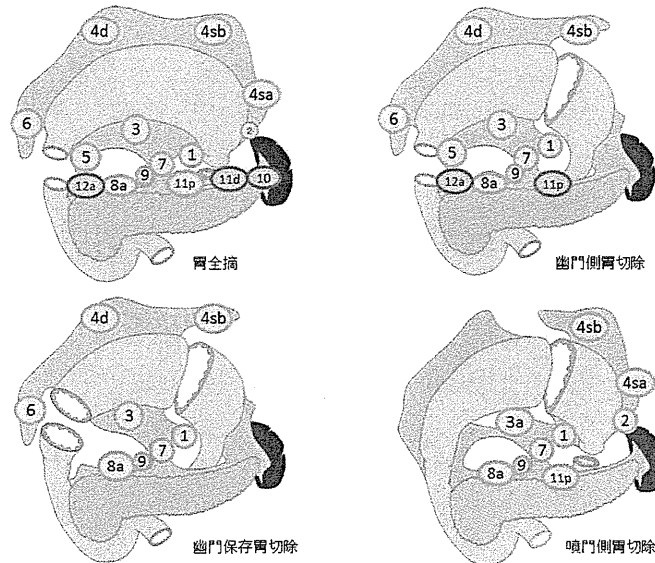


図 2.2. 術式とリンパ節郭清範囲の定義

胃の切除範囲に関しては、長期予後の期待できる早期胃癌患者には、根治性と安全性の双方を担保した上で、胃機能を可及的に温存することが望まれる。胃の切除範囲や再建方法により、患者の QOL は大きく左右されるため、術式選択には慎重を要する。根治切除をめざす手術では、腫瘍の辺縁から十分な断端距離がとれるように切除範囲を決定する。「胃癌治療ガイドライン第 3 版」に従えば、胃全摘術は、肉眼的に 2 cm 以上の近位と遠位側の切除断端確保が難しい腫瘍が適応となり、噴門側胃切除術は、cT1N0 の胃上部に位置する腫瘍で 1/2 以上の幽門側の胃を温存できるものが適応となる。

脾摘に関して、「胃癌治療ガイドライン第 4 版」には「上部進行胃癌において No.10、11d の完全郭清のために行われる脾合併切除については古くから議論があり、現在 JCOG0110 で検討中である。少なくとも胃上部の大弯に浸潤する進行胃癌に対する治療切除術では、脾摘による完全郭清を行うことが望ましい。」と記載されている。本試験の対象のうち、cT1 については脾摘は不要である。cT2N0 については、JCOG0110 の結果、脾温存の非劣性が示されたことから、上部領域の cT2N0 に対しては脾温存が標準治療である。JCOG0110 の結果によらず、大弯に浸潤する cT2N0 は JCOG0110 の対象外であり脾摘が標準治療である。

なお、オランダおよび英国で行われた多施設ランダム化比較試験(Dutch trial)では、D1 郭清に比べて D2 郭清の生存期間における優越性が証明されなかったため、欧米では D1 郭清が胃癌の標準手術とされていたが<sup>(37, 38)</sup>、Dutch trial の 15 年追跡で D2 郭清の優越性が示されたため<sup>(39)</sup>、D2 郭清が安全に行うことができる施設では、欧米の施設でも標準的に行われている。

また、本試験の対象に対する 5 年生存割合(国立がん研究センター中央病院 2000-2008 年)は、規約 14 版では、pT1N1 (n=205) : 93.1% (95%信頼区間: 89.6-96.6)、pT1N2 (n=73) : 84.9% (76.7-93.1)、pT1N3a (n=26) : 71.4% (53.4-89.4)、pT1N3b (n=7) : 14.3% (0-40.2)、pT2N0 (n=393) : 91.1% (88.2-94.0)、規約 13 版では、pT1N0 (n=2,080) : 94.7% (95%CI: 93.7-95.7%)、pT1N1 (n=231) : 93.0% (95%CI: 89.7-96.3%)、pT2N0 (n=393) : 91.1% (95%CI: 88.2-94.0%)であった。一方、欧米では、胃癌罹患率が低い、胃がん検診を実施していない、内視鏡技術が進歩していない等の理由から、早期胃癌が発見されることは稀であり、早期胃癌の治療成績に関する報告はほとんどない。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 本試験の試験治療(腹腔鏡下手術)

腹腔鏡下手術で行われる術式、リンパ節郭清範囲は、腹腔内で手術を行う点以外は標準治療である開腹手術と変わらない。創が小さいことによる低侵襲性への期待から、導入当初は良性疾患での適用が主であったが、機器、手技の進歩と共に、現在ではがん治療にまで応用されるようになってきた。

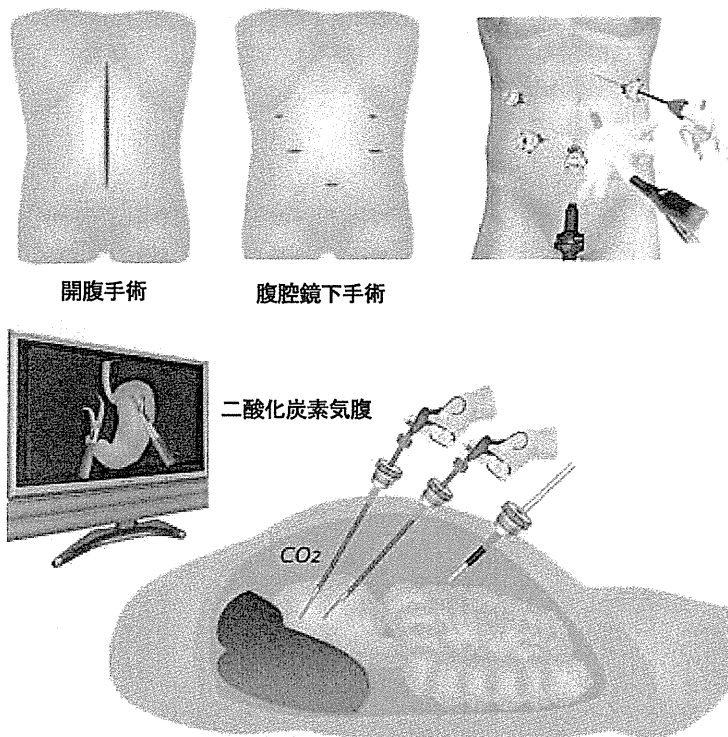


図 2.3.1. 開腹および腹腔鏡下手術の比較

がん治療への応用はまず、大腸癌で行われた。欧米で行われた開腹手術との大規模比較臨床試験の報告によると、腹腔鏡下手術と開腹手術との間に生存期間の差はないとされている<sup>(43-47)</sup>。これらのランダム化比較試験には早期癌が多く含まれており、早期大腸癌に対しては、既に腹腔鏡下手術が標準となっている。我が国では、JCOG 大腸がんグループにおいても、cT3-4 大腸癌を対象に、開腹手術に対する腹腔鏡下手術の非劣性試験(JCOG0404)が行われ、2015年に最終解析結果の公表予定である。

一方、胃癌に対する腹腔鏡下手術は、大腸癌に比べると普及の度合いは低いものの、Kitano ら<sup>(48)</sup>が 1991年に初めて報告して以来徐々に普及し、臨床病期 I 期胃癌に対する JCOG0703 の計画立案時の 2004 年のアンケート調査では全国で約 4,000 人がリンパ節郭清を伴う胃切除術を受けており、限定された施設においては、幽門側胃切除手技とリンパ節郭清手技が既に確立されていた。厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」で、腹腔鏡下手術を推進している 9 施設にアンケート調査(1994~2003 年の手術例)を行ったところ、早期胃癌に対する腹腔鏡下手術は計約 1,600 人に行われており、そのうち、リンパ節郭清を伴う手術の割合は 99%であった。ただし、後ろ向き生存解析であり全患者の追跡期間も 5 年を経過していないが、臨床病期 I 期胃癌の 5 年生存割合を 99%と報告している<sup>(49)</sup>。また、腹腔鏡下手術の歴史が浅いため、長期間の追跡調査の結果ではないが、Kitano らは 116 人の解析で再発死亡を認めないことを報告している(観察期間中央値 53 か月)<sup>(50)</sup>。その他の後ろ向き生存解析の報告も非常に少ないが、Mochiki らは早期胃癌の 5 年生存割合に関して、腹腔鏡下手術群で 98%、開腹手術群で 95%と報告している<sup>(51)</sup>。さらに、進行胃癌と早期胃癌を含む 59 人の限られたサンプルサイズでのランダム化比較試験ではあるが、Huscher らは腹腔鏡下手術群と開腹手術群の術後 5 年生存割合はそれぞれ 58.9%、55.7%と報告している<sup>(52)</sup>。このように、いずれの報告においても腹腔鏡下手術と開腹手術の間で生存期間に関して明らかな差は認められていなかった。

しかしながら胃癌治療に対する腹腔鏡下手術が、大規模試験によるエビデンスなく行われていた状況は問題であり、胃癌罹患率の高い我が国でその有用性を検証するのが責務と考え、腹腔鏡下手術の安全性と有