

17-11 胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との比較に関する研究（胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術の安全性と妥当性を確立し、開腹手術との比較試験を行う）

主任研究者 国立がんセンター中央病院 片井 均

研究成果の要旨

腹腔鏡下胃切除術の普及は、内視鏡切除適応外の早期胃がん患者に、早期社会復帰や術後患者 QOL を向上させうる新しい治療手段を積極的に提供することになる。患者本位の立場から、胃がんに対する腹腔鏡下手術の普及を行うため、安全性、根治性両面からの科学的な有用性の検証を目的として、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）胃がん外科グループで臨床試験を企画した。第Ⅱ相試験で安全性が十分確認された上で、遠隔治療成績における非劣性を証明する第Ⅲ相試験を行う。本年度は参加可能施設の技術確認および手術手技の施設間での統一を行った。さらに標準治療である開腹胃切除との比較を行うためのコントロール群となる T1 および T2 胃がんについて JCOG 胃がん外科グループ所属 37 施設でアンケート調査を施行した。第Ⅱ相試験プロトコールコンセプトは完成し、JCOG 臨床試験審査委員会で承認された。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
片井 均	国立がんセンター中央病院・医長	胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との比較に関する研究
北野 正剛	大分大学医学部・教授	同 上
宇山 一朗	藤田保健衛生大学医学部・助教授	同 上
杉原 健一	東京医科歯科大学・教授	同 上
谷川 允彦	大阪医科大学・教授	同 上
福永 哲	癌研究会有明病院・医員	同 上
甲斐 幹男	国立病院機構熊本医療センター・医長	同 上
新野 大介	国立病院機構長崎医療センター・医員	同 上

研究報告

1 研究目的

胃がん罹患数は、各がんの中で第 1 位である。早期胃がんが 50% を超え、このような患者に、根治性のみならず術後 QOL を考慮した様々な術式が開発されてきた。腹腔

鏡下手術は、低侵襲性を期待され、機器、手技の進歩とともに、がん治療に応用されるようになってきた。胃がん手術での腹腔鏡使用は比較的少ない。リンパ節郭清が難しく、再建手技の確立も不十分であることに起因する。しかしながら、限定された施設では、

手技がようやく確立されつつある。リンパ節郭清を伴う手術は、多くの早期胃癌患者に必要である。郭清を伴う腹腔鏡下胃癌手術の評価が定まれば、内視鏡切除適応外の早期胃癌患者に、早期社会復帰や術後患者 QOL を向上させる新しい治療手段を積極的に提供できる。

患者本位の立場から、胃癌に対する腹腔鏡下手術の普及を考えると、安全性、根治性両面からの科学的な有用性評価は必須である。大腸がん同様、最終的には開腹手術に対する遠隔治療成績における非劣性を証明する必要があるが、それ以前に臨床第Ⅱ相試験で安全性を前向きに評価することは最重要かつ火急の課題である。本研究は日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 胃癌外科グループ臨床試験として行い、第Ⅱ相試験で安全性が十分確認された上で第Ⅲ相試験を行う。

2 研究方法

本年度の研究計画は、(1) 参加施設の技術確認および手術手技の施設間での統一(リンパ節郭清および再建術式) (2) 第Ⅱ相試験(安全性の評価: 標準治療である開腹胃切除の過去の成績との比較を行う) のプロトコールコンセプト作成 (3) JCOG 胃癌外科グループ臨床試験審査委員会の承認である。

3 研究成果

1. 参加可能施設の技術確認および手術手技の施設間での統一(リンパ節郭清および再建術式)

1) 手術録画 DVD の施設間での交換、および施設の相互訪問、手術見学の終了

2) 動物実験施設において実験動物(ブタ)を用いた、手術技術の統一を2回(須賀川、富士宮)施行

3) JCOG 内における参加可能施設の確認と登録可能症例数の試算

2. 第Ⅱ相試験のプロトコール作成

1) 標準治療である開腹胃切除との比較を行うため T1 および T2 胃癌について JCOG 胃癌外科グループ所属 37 施設でアンケート調査を施行した。内容は合併症の項目ごと(縫合不全、膵液瘻など)の発生率で 1493 症例集積した。

2) プロトコールコンセプトを作成し、JCOG 臨床試験審査委員会で承認された。

4 倫理面への配慮

1) 本研究に参加するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示 255 号)に従って、本研究を実施する。

2) 本研究における臨床試験は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち、JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得る。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。

3) 臨床試験登録に先立って、担当医は施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、腹腔鏡の利点、欠点を十分に説明し、書面にて同意をとる。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Saka, M., Satvinder S. Mudan, Katai, H., Sano, T., Sasako, M., Maruyama, K. :
Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer, *Gastric Cancer*, 8: 1-5, 2005
2. Kubo, M., Sano, T., Fukagawa, T., Katai, H., Sasako, M. : Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer, *Gastric Cancer*, 8:39-41, 2005,
3. Katai, H., Sano, T., Sasako, M., Fukagawa, T., Saka, M. : Update on surgery of gastric cancer : New procedures versus standard technique, *Digestive Diseases*, 22: 338-344. 2004
4. Katai, H., Yoshimura, K., Fukagawa, T., Sano, T., Sasako, M. : Risk factors for pancreas-related abscess after total gastrectomy, *Gastric Cancer*, 8: 137-141, 2005
5. Etoh, T., Katai, H., Fukagawa, T., Sano, T., Oda, I., Gotoda, T., Yoshimura, K., Sasako, M. : Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan, *Gastrointestinal Endoscopy*, 62: 868-874, 2005
6. Kitano S, Ohta M, Shiraishi N. : A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. *Surg Endosc* (inpress), 2005
7. Izumi K, Ishikawa K, Tojigamori M, Matsui Y, Shiraishi N, Kitano S : Liver metastasis and ICAM-1 mRNA expression in the liver after carbon dioxide

- pneumoperitoneum in a murine model. Surg Endosc
19(8): 1049-1054, 2005
8. Etoh T, Shiraishi N, Kitano S.: Laparoscopic
gastrectomy for cancer. Digestive Diseases
23(10):113-118, 2005
 9. Yamada, H., Sugihara, K., et al.: Laparoscopy-assisted
resection of gastric remnant cancer : Surg Laparosc
Endosc Percutan Tech., 15(4) : 226-229, 2005
 10. Takaori, K., Tanigawa, N., et al.: A secure technique
of intracorporeal Roux-Y reconstruction after
laparoscopic distal gastrectomy, The American
Journal of Surgery, 189(2): 178-183, 2005
 11. Tatsumi, Y., Tanigawa, N., et al.: Preoperative
Diagnosis of Lymph Nodes Metastases in Gastric Cancer
by Magnetic Resonance Imaging with Ferumoxtran-10.
Gastric Cancer, in press, 2005
 12. Sato, T., Fukunaga, T., et al. : Endoscopic Total
Layer Resection with Laparoscopic Sentineal Node
Dissection and Defect Closure for Duodenal
Carcinoid: Hepato-Gastroenterology 52: 678-679,
2005

<参考資料>

Concept Sheet

研究課題:

胃がんに対するリンパ節郭清を伴う
腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性
を確認する第 II 相試験

試験の種類:多施設前向き観察研究

研究グループ:胃がん外科グループ

研究グループ代表者:笹子三津留

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部長

研究代表者: 片井 均 国立がんセンター中央病院 総
合病棟部 18F医長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL 03-3542-2511 (内線 2281)

FAX 03-3542-3815

E-mail: hkatai@ncc.go.jp

研究事務局: 片井 均 国立がんセンター中央病院 総
合病棟部 18F医長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL 03-3542-2511 (内線 2281)

FAX 03-3542-3815

E-mail: hkatai@ncc.go.jp

0. シェーマ



1. 目的

EMRの適応とならない術前診断 T1N0, T1N1, T2N0 の胃癌患者を対象として、郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除の安全性を評価する。

Primary endpoint: 有害事象発生割合（縫合不全と膵液瘻）

Secondary endpoints: 腹腔鏡下手術完遂割合、全生存期間、無再発生存期間、sTNとpTNの一致率、切除断端陽性率、郭清リンパ節個数、縫合不全と膵液瘻以外の術後合併症割合、手術死亡割合

2. 背景

2.1. 疾患背景と試験の対象

2.1.1. 疫学的事項

胃癌の死亡率は、1970年代から男女とも低下傾向がみられ、男性では1993年以降肺がんが上回り胃癌は第二位になった。一方、罹患率では、胃癌は51.9で最も高い。本邦では、胃癌検診と内視鏡診断学の発展により、早期胃癌の増加が顕著である。胃癌全体のなかで占める早期胃癌の割合は、1990年以降55%に達している。また、切除症例のなかでも、ステージは早期にシフトしてきており、全体として早期の胃癌症例の割合が増加している。このように、早期の胃癌に対する治療の重要性はますます高まっている。

2.1.2. 対象となる症例の特徴

胃癌の予後規定因子は、リンパ節転移と深達度、遠隔転移である。Stage IAとして分類されるT1N0症例、Stage IBとして分類されるT1N1とT2N0症例の予後は5年生存率88-93%と極めて良好である。2群リンパ節転移がなく(N0N1)漿膜浸潤がない(T1T2)これらの症例は、予後が非常に良好であり、開腹D2手術はoversurgeryであると考えられるようになった。ガイドラインで推奨されている治療は、T1(M)N0で分化型2.0cm以下の症例に対してはEMR、その他の症例に対しては1群または2群のリンパ節郭清を伴う開腹胃切除術となっている。これに対して、現在、根治性のみ

ならず術後QOLを考慮した様々な術式が開発されてきている。大きな分化型M病変に対する拡大EMR(ESD)、胃を温存する手術(センチネルリンパ節理論を応用した部分切除など)や傷を小さくし侵襲を低くする手術(腹腔鏡下手術)などが試みられている。なお、対象は、非常に予後良好な集団であり、過去のPhase III試験から根治手術後の補助化学療法の有用性は否定されている。

腹腔鏡下手術では、郭清手技の相違が予後に影響する可能性がminimumである(N0またはN1でかつ予後良好)、気腹に対する腫瘍細胞の影響を無視できる(T1T2)、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(T1T2)、症例を選択し、安全性と郭清手技を含めた手術手技の検証を行うことが、重要と考えられる。そこで、予後良好だが、EMRの適応とならずリンパ節郭清が必要となるT1N0、T1N1、T2N0症例を対象とした。

2.1.3. 腹腔鏡下手術の特徴と位置づけ

腹腔鏡下手術は、低侵襲性を期待され、機器、手技の進歩とともに、導入当初の良性疾患から、がん治療に応用されるようになってきた。大腸癌における腹腔鏡下手術も、優れた美容面、低侵襲性と術後QOLの高さ、開腹手術と同等の忍容性と安全性から、本邦でも広く行われるようになってきている。欧米では開腹手術との大規模比較臨床試験も行われている。

一方、胃癌に対する腹腔鏡下手術は、Kitanoらが1991年、初めて報告して以来、少しずつ普及してきている。2004年のアンケート調査では、全国で約4000例がリンパ節郭清を伴う胃切除術を施行されている。腹腔鏡下手術は胃癌治療ガイドライン(1)では、EMRの適応とならないT1N0、T1N1、T2N0の胃癌患者の臨床研究の対象とすべき治療とされているが、胃癌に対する腹腔鏡手術の実施件数は、大腸癌に比し比較的少ない。解剖学的に複雑でリンパ節郭清が難しく、再建手技の確立も不十分であることも一因であろう。特に、腹腔鏡下手術では、手術器具の操作角度や視野が限定されるため、リンパ節郭清に伴う膵炎や膵液瘻、縫合不全などの発生頻度が高くなると予想された。しかしながら、限定された施設では、幽門側胃切除手技とリンパ節郭清手技がすでに確立されている。なお、胃全摘に関しては、膵・脾の扱いが難しく、再建の難易度も高いため、技術が一般化されておらず、一部の施設で試験的に行われているに過ぎない。

腹腔鏡下胃切除は開腹に比し明らかに美容上の利点があり、術後の早期回復、術後疼痛の軽減、術後肺機能障害の軽減の可能性も報告されている(2, 3, 4, 5)一方で、長期入院、ひいては在院死亡につながる合併症の増加の可能性も指摘されている。

しかしながら、これまでに、リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下胃切除術の安全性について報告した多施設共同前向き臨床試験はない。本研究で、腹腔鏡手術が安全に行える治療であることが明らかにされた後は、Phase III試験で開腹手術に対する遠隔治療成績における非劣性を証明する予定である。

2. 2. 対象に対する標準治療

EMR の適応とならない術前診断 T1N0, T1N1, T2N0 胃癌に対する標準治療は、開腹下に行うリンパ節郭清を伴う胃切除である。組織型や大きさ、stage により D1+ α , β , D2 郭清が行われている。

治療対象の開腹幽門側胃切除での合併症の発生率は文献では、縫合不全 1-2.7%、膵液瘻 0.6%であった(6, 7)。また、JCOG 胃癌外科グループアンケート調査(T1, T2 胃癌 1493 例)では縫合不全 1.3%、膵液瘻 0.5%であった。5 年生存率(国立がんセンター中央病院 1969-1990 年)は、それぞれ T1N0 93.3 (91.1-94.6) % (n=1556), T1N1 88.0 (81.7-94.4) % (n=350), T2N0 88.1 (84.6-91.8) % (n=127)であった。

一方、欧米では、胃癌罹患率が低い、胃癌検診を実施していない、内視鏡技術が進歩していないことから、早期胃癌が発見されることは稀である。また、手術の精度が低く、治療成績が不良であることから、参考となる evidence はほとんどない。

2. 3. 試験治療

ガイドラインで規定されるリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除術(幽門温存術を含む)を行う。

「腹腔鏡下手術」とは気腹(腹腔内に二酸化炭素を送り込んで膨らまし、手術操作を行うための空間を作る)を行い、開腹は行わず腹腔鏡および操作用の鉗子を腹腔内に挿入して手術操作を行う手術である。「腹腔鏡下手術」では、全ての手術操作が腹腔内に行われる場合もあるが、「リンパ節郭清」、「再建」などの手術操作が小開腹創を通じて行われる場合もある。小開腹創とは、鉗子を挿入した孔を多少切り広げるなどして作成する小さな開腹創である。

腹腔鏡下手術は、開腹手術に比し明らかな美容上の利点がある。低侵襲性については、過去に開腹手術との小規模な無作為化比較試験が1件報告されている(8)。症例数は 30 例と少ないものの、腹腔鏡下手術は、開腹手術に比し、有意に、出血量が少ない、蠕動開始が早い、離床が早い、疼痛が少ない、呼吸機能障害が少ない、と報告されている。

郭清手技の確立に関しては次のような調査結果がある。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」(9)で、腹腔鏡手術を推進している 9 施設にアンケート調査を行ったところ、早期胃癌手術は約 1600 例行われており、そのうち、リンパ節郭清を伴う手術の割合は 99%であった。腹腔鏡手術を推進している施設においては、リンパ節郭清手技がほぼ確立されていることを示す結果と考えられる。一方、合併症の発生率はアンケート調査で縫合不全 2.1%、吻合部狭窄 3.1%、膵液瘻 1%であり、文献的にも同様に、通常手術より若干高くなる可能性も示唆された(10)。

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(11)は116例の解析で再発死亡を認めないことを報告している。後ろ向き生存解析の報告も非常に少ないが、Mochiki

(12)、Huscher(13)らは開腹手術と変わらないと報告している。

2. 4. 臨床的仮説・試験デザイン・エンドポイント

本試験は、大規模な phase III を実施する前段階として、Primary endpoint とする有害事象発生割合(縫合不全発生割合と膵液瘻発生割合)において、腹腔鏡下手術が過去の開腹手術に比べて大きく劣らないかどうかを評価する為に行う。縫合不全発生割合と膵液瘻発生割合を Primary endpoint として選択したのは、これらが、腹腔鏡下手術に特徴的に多いと推測される合併症であり、患者の生命そして入院期間の大幅な延長に大きく関連する為である。

本試験では、primary endpoint として設定した縫合不全発生割合と膵液瘻発生割合において共に閾値を棄却できた場合には安全性の観点から腹腔鏡下手術が有望であると判断して phase III を実施する。反対に少なくともどちらか一方において閾値を棄却できない場合には安全性の観点から腹腔鏡下手術が有望でないと判断し、phase III を実施しない。

3. 患者選択基準

組織学的に胃癌が証明されている。

腫瘍の占居部位が胃上部にかからず、幽門側胃切除(幽門保存胃切除を含む)で治癒切除が可能

術前診断で、EMR の適応とならない T1N0, T1N1, T2NO(胃癌取扱い規約)

20歳以上80歳以下。

主要臓器機能が保たれている。

腸管(胃を含む)切除を伴う手術の既往がない。

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。

4. 治療計画

ガイドラインに則ったリンパ節郭清(D1+ α , D1+ β 、または D2)を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除(幽門保存胃切除を含む)を行う。

5. エンドポイントと統計学的考察

5. 1. エンドポイントの定義

Primary endpoint

有害事象発生割合

1. 縫合不全 (画像所見で縫合不全が明らかなもの、CTCAE v3.0 grade 1 以上)

2. 膵液瘻(1 週間以上続くドレーンからの異常排液)

Secondary endpoints

生存期間

無再発生存期間

腹腔鏡下手術完遂割合

sTN と pTN の一致率

切除断端陽性率

郭清リンパ節個数

縫合不全と膵液瘻以外の術後合併症割合
手術死亡割合

5. 2. 統計学的考察

本試験の結果、設定した2つの primary endpoint (縫合不全と膵液瘻発生割合)において共に有意に閾値を棄却できた場合に限って phase III を実施するため、多重性により試験全体での β エラーが増加する危険性がある(注参考)。2.3 節のアンケート調査から頻度を多い方に合わせて、縫合不全発生割合と膵液瘻発生割合共に2%を期待する。また、phase III を実施するに値すると考える閾値として共に5%を用いる。試験全体での $\alpha=0.10$ 以下、試験全体での $\beta=0.15$ 以下、ただしボンフェローニ法で(通常行う α エラーの調整ではなく) β エラーを調整(各々の endpoint に関して $\beta=0.15 \div 2$) すると必要登録患者数は258例となる。

注. 本試験の目的と対応して定義すると、試験全体での α エラーは「少なくともどちらか一方の割合において閾値(5%)以上であるのにも関わらず、共に閾値を棄却してしまう誤り」、 β エラーは「共に閾値(5%)以下であるのにも関わらず、少なくともどちらか一方の割合において閾値を棄却できない誤り」となる。

2つの割合が独立である場合には試験全体での β エラーの大きさは $1-(1-\beta)^2$ で求められ、2つの割合の相関が1(perfectな相関)である場合には β となる。例えば各々の endpoint において $\beta=0.15$ と設定すると、 $1-(1-0.15)^2=0.28 \geq$ 試験全体での β エラー ≥ 0.15 となる。実際の試験全体での β エラーがこの範囲のどの値になるかは2つの割合の間の相関によって決まる。一般的に相関が1となることは極めて稀なため、実際には β エラーが各々の endpoint に対して設定した $\beta=0.15$ よりも増加することになる。

6. 手術手技の品質管理

腹腔下手術は learning curve が plateau になってから担当するのが適当と考えられるので(14)、進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の臨床試験(JCOG0404)に準じて、腹腔鏡下手術担当責任医は腹腔鏡下胃切除および開腹胃切除の術者経験がそれぞれ30例以上あるものとする。

本試験では、手術手技の品質管理を目的に、ビデオによる手術術式の検討を行う。本試験の登録症例は全例術中ビデオ撮影し、重要な event(primary endpoint にある有害事象や再発など)が起こった症例では、該当症例のビデオを事務局でチェックする。また、リンパ節郭清手技については画像を用いて詳述する。

7. 症例集積見込み

腹腔鏡下胃切除を行う JCOG 胃がん外科グループ参加施設で腹腔鏡下胃切除を対象に行った調査では、本試験の対象となる症例は1年間で500例存在し、そのうち70%登録を見込み、年間登録350例と予測される。症例集積期間1年を予定する。

参考表: 日常診療における Stage 分類別の治療法の適応(胃がん治療ガイドライン)

	N0	N1	N2	N3
T1M	IA EMR (分化型、2.0cm 以下、陥凹型では U1-) D1+ α (上記以外)	IB D1+ β (2.0cm 以下) 定 型 D2(2.1cm 以上)	II 定 型 D2	IV
T1SM	IA D1+ α (分化型 1.5cm 以下) D1+ β (上記以外)			
T2	IB 定型 D2	II 定型 D2	IIIA 定 型 D2	IV
T3	II 定型 D2	IIIA 定型 D2	IIIB 定 型 D2	IV
T4	IIIA	IIIB	IV	IV

文献

1. 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン 医師用(第2版)、金原出版、2004
2. [Kitano S](#), [Shiraishi N](#), [Fujii K](#), [Yasuda K](#), [Inomata M](#), [Adachi Y](#). A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. Surgery. 2002 Jan; 131(1 Suppl):S306-11.
3. [Kim MC](#), [Kim KH](#), [Kim HH](#), [Jung GJ](#). Comparison of laparoscopy-assisted by conventional open distal gastrectomy and extraperigastric lymph node dissection in early gastric cancer. J Surg Oncol. 2005 Jul 1;91(1):90-4.
4. [Dulucq JL](#), [Wintringer P](#), [Stabilini C](#), [Solinas L](#), [Perissat J](#), [Mahajna A](#). Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions: a prospective comparative study. Surg Endosc. 2005 Jul;19(7):933-8.
5. [Naka T](#), [Ishikura T](#), [Shibata S](#), [Yamaguchi Y](#), [Ishiguro M](#), [Yurugi E](#), [Nishidoi H](#), [Kudoh H](#), [Murakami S](#), [Tsujiitani S](#). Laparoscopy-assisted and open distal gastrectomies for early gastric cancer at a general hospital in Japan. Hepatogastroenterology. 2005 Jan-Feb;52(61):293-7.
6. [Hori S](#), [Ochiai T](#), [Gunji Y](#), [Hayashi H](#), [Suzuki T](#). A prospective

randomized trial of hand-sutured versus mechanically stapled anastomoses for gastroduodenostomy after distal gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2004; 7(1):24-30.

7. 笹子三津留: 消化器癌の術後合併症とその対応 II. 胃癌、p 39-53、金原出版、東京、1990

8. [Kitano S](#), [Shiraishi N](#), [Fuji K](#), [Yasuda K](#), [Inomata M](#), [Adachi Y](#). A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery*. 2002 Jan; 131(1 Suppl):S306-11.

9. 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」第4回アンケート調査結果報告 平成16年9月 主任研究者 北野正剛)

10. [Fujiwara M](#), [Kodera Y](#), [Kasai Y](#), [Kanyama Y](#), [Hibi K](#), [Ito K](#), [Akiyama S](#), [Nakao A](#). Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection for early gastric carcinoma: a review of 43 cases. *J Am Coll Surg*. 2003 Jan; 196(1):75-81.

11. [Kitano S](#), [Shiraishi N](#), [Kakisako K](#), [Yasuda K](#), [Inomata M](#), [Adachi Y](#). Laparoscopy-assisted Billroth-I gastrectomy (LADG) for cancer: our 10 years' experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2002 Jun; 12(3):204-7.

12. [Mochiki E](#), [Kamiyama Y](#), [Aihara R](#), [Nakabayashi T](#), [Asao T](#), [Kuwano H](#). Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Five years' experience. *Surgery*. 2005 Mar; 137(3):317-22.)、

13. Huscher([Huscher CG](#), [Mingoli A](#), [Sgarzini G](#), [Sansone A](#), [Di Paola M](#), [Recher A](#), [Ponzano C](#)). Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2005 Feb; 241(2):232-7

14. [Fujiwara M](#), [Kodera Y](#), [Miura S](#), [Kanyama Y](#), [Yokoyama H](#), [Ohashi N](#), [Hibi K](#), [Ito K](#), [Akiyama S](#), [Nakao A](#). Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a phase II study following the learning curve. *J Surg Oncol*. 2005 Jul 1; 91(1):26-32.