

総説

胃癌手術の変遷とこれからの胃癌治療

湯目玄

国立病院機構仙台医療センター 外科

抄録

胃癌手術は、1881年に Billroth が行った幽門側胃切除術が最初の成功例である。その後、他臓器合併切除を伴う拡大手術が行われるようになったが合併症は増加した。そして、拡大手術が実際に予後を改善しているのかを検証するために多岐にわたる臨床試験が行われ、その結果、拡大手術は胃癌の治療成績向上に寄与しなかった。一方で、手術と化学療法を組み合わせた集学的治療においては明らかな治療成績の向上を認めた。そのため、胃癌手術に求められるものは、可能な限り機能を温存し必要十分な範囲で切除を行い、侵襲を少なく、また合併症を生じることなく行うことが重要と考えられ、それに化学療法を組み合わせることで胃癌治療の成績向上が期待されると考えられた。侵襲を少なくするために開発されたのは腹腔鏡手術で、部位と進行度によって現在は標準手術となっている。さらに、腹腔鏡手術の欠点を補い合併症を減少させるためにロボット支援手術が開発され、安全性と有用性が示されるようになり、年々手術件数は増加している。胃癌手術においては、外科医はこれらの手術手技にも習熟していくよう努めることと、化学療法と組み合わせた臨床試験に関する最新のエビデンスにも遅れないよう努めていく必要があると思われる。

キーワード：補助化学療法、低侵襲手術、腹腔鏡手術、ロボット支援下手術

(2022年4月30日受稿、2022年4月30日受理、連絡先：湯目玄・仙台医療センター 外科)

1. はじめに

Helicobacter pylori の感染率の著しい低下により、本邦における胃癌の年齢調整死亡率は年々低下している。しかしながら、高齢化により死亡や罹患の実数は大きな減少を認めてはいない。2021年のがん罹患数予測では、胃癌の罹患数は130,500人(がん罹患数全体の12.9%)¹⁾で大腸癌について第2位となっており、他癌と同様に引き続き治療成績を向上させていかなければならない疾患といえる。

本稿では、まず胃癌手術の歴史と最近の臨床試験の結果について述べ、集学的治療の必要性和、腹腔鏡手術やロボット支援下手術といった低侵襲手術の意義についても述べるものとする。

2. 胃癌手術の変遷²⁾

1) 拡大手術へ

胃癌に対する切除手術は、まず、1879年に Péan が胃切除術を行ったが5日目に死亡し、1880年には Rydygier が胃切除術を行ったが12時間後に死亡した。最初の成功例となるのは、Billroth が1881年に行った幽門側胃切除術である。患者は食事摂取が可能となり無事に回復し退院している。その後、4ヶ月弱生存したが腹膜播種により死亡した。日本では東京大学の近藤次繁が1897年に幽門側胃切除術を初めて成功させ、1902年には名古屋好生館病院の北川乙次郎が胃全摘術を初めて成功させた。その後、他臓器に浸潤がみられるような胃癌に対しても切除を試みるようになり、1899年に Kocher が胃全摘術+横行結腸切除術を行っている。

その後、1902年にFrouinが胃全摘術+脾合併切除術を行い、1947年にはBrunschwigが臍頭十二指腸切除術、翌1948年には胃全摘術+脾合併切除術を行った。1953年にはApplebyが腹腔動脈根部結紮切離を伴う胃全摘+脾体尾部切除術を報告した。日本では、1980年に梶谷が左上腹部内臓全摘術を報告している。このように胃癌手術は幽門側胃切除術から胃全摘術、他臓器合併切除へと拡大手術の方向へ変遷していった。しかしながらこれらの拡大手術では、当然のごとく術後の合併症や術死が増加した。

2) 拡大手術の検証

evidenceが重視される現在の医療においては、合併症の多くなる拡大手術が本当に胃癌治療の予後改善に寄与するかどうかについて検証が必要で、そのため、種々の臨床試験が立案され行われた。拡大手術に関して日本で行われた主な臨床試験を表1に示す。日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)で行われたRCT(Randomized Controlled Trial)で、①JCOG9501試験は、傍大動脈(No.16)リンパ節に肉眼的転移を認めないT2以深の胃癌で、標準術式D2に対するD2+No.16郭清の優越性を示そうとする試験であった。しかし、5年経過後の生存解析の結果は、2群の生存曲線は重なり予防的No.16郭清の意義は否定された³⁾。この試験結果により、それまでD3郭清とされてきた予防的No.16郭清は行われなくなり、治癒を目的とした定型手術の至適郭清範囲としてD2郭清が標準となった。②JCOG9502試験は、食道浸潤胃癌(浸潤長3cm以下、M0、4型でない)において、標準的開腹アプローチに対する左開胸開腹連続斜切開アプローチによる下縦隔郭清の優越性を示そうとするRCTであるが、左開胸開腹群では下縦隔のリ

ンパ節郭清を十分に行えるが侵襲の大きいものとなっていた。この試験では中間解析において、優越性を期待された開胸開腹群の生存曲線は開腹群を下回り試験の無効中止が勧告された⁴⁾。このRCTの結果からは、より確実な局所制御・リンパ節郭清を目指しても手術侵襲が大き過ぎれば予後を改善しないことが示唆された。③JCOG0110試験は、胃上部に進行病変を持つ胃癌の治癒手術において、標準治療である胃全摘術+脾摘に対し、脾を温存する胃全摘術の生存における非劣性を検証するRCTで、両群間の生存に差はなく、生存曲線は脾温存群がわずかに上回り、統計学的に有意な非劣性が証明された⁵⁾。術後合併症は脾摘群で多かった。以上より、大彎線に浸潤していない上部胃癌に対する胃全摘術では脾を温存すべきである、との結論となった。④JCOG1001試験は、T3/T4a胃癌の定型切除術において、標準術式である大網切除(網嚢非切除)に対し、網嚢切除術の生存における優越性を検証するRCTである。この試験も中間解析の結果、網嚢切除群の生存曲線がやや下回り、試験中止が勧告され網嚢切除の意義は否定された⁶⁾。

これらの臨床試験は、標準とされていたD2郭清をさらに拡大、拡充させることで胃癌治療の予後改善を目指したものであったが、残念ながら予後の改善は認められなかった。侵襲が大きくなっても転移がありうるリンパ節を徹底的に郭清すれば予後はよくなる、という考えは、胃癌に関しては証明できなかった。

3. これからの胃癌治療

1) 集学的治療

これらのことから、胃癌の予後を拡大手術で改善することは難しいことが分かった。それに対して、化学療法、免疫療法などが明確な抗腫瘍効果を示すようになり、手術と組み合わせることで胃癌治療の成績向上が見込めると考えられた。

本邦では、まず、治癒切除後の再発予防を目的とした術後補助化学療法の開発が行われてきた。ACTS-GC試験では、pStage II/III胃癌における手術単独に対するS-1単剤を用いた術後補助化学療法の全生存期間(OS)における優越性(HR0.669,

試験	国	報告年	症例登録期間	症例数	対象症例	比較術式	主たる結論	代表文献
① JCOG9501	日本	2008	1995.7 - 2001.4	523	T2b-4, M0, CY0, No16 腫大なし, 4型でない	D2 ± No.16郭清	予防的No.16郭清は予後を改善しない	N Engl J Med 2008; 359: 453-462
② JCOG9502	日本	2006	1995.7 - 2003.12	167	食道浸潤3cm以下, M0, 4型でない	開腹vs. 左開胸開腹	左開胸開腹アプローチは予後を改善しない	Lancet Oncol 2006; 7: 644-651
③ JCOG0110	日本	2017	2002.6 - 2009.3	503	T2-T4, M0, CY0, 大彎線に浸潤がない, 4型でない	胃全摘+脾摘	脾大彎線までは脾摘をすべきでない	Ann Surg 2017; 265: 277-283
④ JCOG1001	日本	2018	2010.6 - 2013.11	1,204	T3-T4a, M0, 4型でない	大網切除vs. 網嚢切除	網嚢切除は予後を改善しない	Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 460-468

表1: 本邦の胃癌の術式に関する代表的なランダム化比較試験

95%CI 0.540~0.828) が示された⁷⁾。さらに START-2 試験では、pStage III 胃癌において DS 療法 (S-1+docetaxel 療法) の S-1 単剤療法に対する優越性が示された (HR0.632, 95%CI 0.400~0.998, $p=0.007$)⁸⁾。これらのことから、pStage II の術後補助化学療法は S-1 単剤療法、pStage III の術後補助化学療法は DS 療法が推奨されるレジメンとなった。しかし、高度リンパ節転移を伴う胃癌や大型 3 型胃癌、4 型胃癌といった再発リスクの高い集団に関しては、これらの標準治療のみではまだ十分とは言えない。これらの集団に対しては、早期から微小転移のコントロールが可能であることや、より強力なレジメンの使用が可能となることを期待して、術前化学療法が考えられた。

大型 3 型または 4 型胃癌を対象として行われた術前化学療法を行う JCOG0501 試験では、標準治療である手術+術後 S-1 療法に対する術前 SP 療法 (S-1 + cisplatin) + 手術+術後 S-1 療法の優越性を検証したが優越性を示すことはできなかった (HR0.92, 95%CI : 0.68~1.24, $p=0.284$)⁹⁾。高度リンパ節転移例を対象とした JCOG0405 試験では、術前の化学療法として SP 療法が用いられた。主要評価項目は根治切除率であり、82.4% (95%CI : 69.1 ~ 91.6) と閾値 (50%)、期待値 (65%) を大きく上回る結果であった。副次評価項目の 3 年 OS、5 年 OS もそれぞれ 58.5%、52.7% と、当初の期待値を大幅に上回った。また、治療関連死、30 日以内死亡はいずれも 0 例であり、安全なレジメンであることも示された¹⁰⁾。この結果から、高度リンパ節転移を有する進行胃癌に対する治療は術前 SP 療法 + 手術 (D2 + 傍大動脈リンパ節郭清) が考慮されるべき治療となった。さらに JCOG0405 試験と同様の対象に対し、術前 DCS 療法 (docetaxel+cisplatin+S-1) を行う JCOG1002 試験が行われたが、奏効率は 57.7% (95%CI : 47.9 ~ 67.1) と閾値の 65.0% を上回ることはできず、5 年 OS は 54.9% で、docetaxel の上乗せによる効果は期待されるほどではなかった¹¹⁾。現在は、術前化学療法として DOS 療法 (docetaxel+oxaliplatin+S-1) を用いる JCOG1704 試験が登録終了し結果が待たれるのと、cT3~4N+ の胃癌を対象に、手術+術後

補助化学療法に対する術前 SOX 療法 + 手術 + 術後補助化学療法の優越性を検証する第 III 相試験 (JCOG1509 試験) も行われており現在登録中となっている。

また、免疫チェックポイント阻害薬も、治癒切除不能進行・再発胃癌の一次治療において、ニボルマブと化学療法の併用に有効性が示されたため^{12) 13)}、補助化学療法に関しても開発が行われている (ATTRACTION-5 試験、KEYNOTE-585 試験)。合併症や高侵襲が免疫機能の低下をもたらし予後の悪化に関係すると考えられることから、免疫機能が抗腫瘍効果に重要な役割を果たしていると考えられ、これらの試験の結果も期待される。

2) 手術の役割

それでは、手術にはどのようなことが期待されるのか。可能であれば肉眼的に遺残なくなる切除が望ましいのは当然である。そして進行胃癌であれば郭清範囲は標準治療である D2 リンパ節郭清が今のところ適正と考えられる。その上で、できる限り機能を温存し患者への負担を少なくした低侵襲手術を行うことが望まれ、それにより免疫機能を落とすことなく、早期に社会復帰を果たすことが可能となる。また、合併症に関しては術後合併症が生じた胃癌患者で再発死亡が増加することは様々な報告で一致した結論といえるため、合併症を生じることなく手術治療を完結することも目標となる。そして、最小限の後遺症に抑えて、追加治療が必要な場合にはスムーズに次の治療に移行できるようにしなければならない。

3) 低侵襲手術

腹腔鏡下手術は、患者への侵襲が少ない低侵襲手術として消化器外科領域だけでなく婦人科領域や泌尿器科領域の様々な疾患で行われている。腹腔鏡下手術は、開腹手術と比べて高解像度体腔鏡の拡大視効果による微細解剖の把握と炭酸ガス気腹圧の止血効果による出血量の減少や、手術創が小さく済み術後の疼痛が少ないため早期離床が可能で入院期間も短縮するなど、患者にとって様々なメリットがある。胃癌に対する腹腔鏡下手術は、癌の病期や部位

などにより推奨される度合いは異なるが、患者の身体に負担の少ない低侵襲手術として普及し、安全性と有用性のエビデンスに関しても確立されてきている。

臨床病期 I 期の胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術は、開腹手術による幽門側胃切除術と比較した JCOG0912 試験から、短期成績では安全性が示され、長期成績も、無再発生存期間 (RFS) では非劣性、QOL では優位性が証明された¹⁴⁾。さらに I 期の胃癌では、腹腔鏡下胃全摘術、腹腔鏡下噴門側胃切除術も JCOG1401 試験の短期成績で安全性が示された¹⁵⁾。そのため、I 期の胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術は「標準治療の 1 つ」として推奨されることになった。

進行胃癌に関しては、癌が胃壁から露出しているような場合は、腹腔鏡手術で使用する金属の鉗子による胃壁の把持が播種を生じるリスクを高める、と懸念されてきた。そのため、腹腔鏡下胃切除研究会 (JLSSG) が、進行胃癌に対する安全性、有効性に関する全国多施設共同第 II / III 相の RCT、JLSSG0901 試験を行った。対象は、幽門側胃切除術で治癒切除が可能な進行胃癌で、T2-4a, N0-2, M0 の患者であった。結果については、第 94 回胃癌学会にて報告されたが、腹腔鏡群は開腹群と比べて、手術時間は長かったが、出血量は有意に少なかった。また術後は、腹腔鏡群で鎮痛剤の使用が少なく、排ガスが初めて認められた日も早いなど、臨床経過が良好だった。術中偶発症や術後合併症、在院死は両群で差がなかった。5 年無再発生存期間に関しては、腹腔鏡群の開腹群に対する非劣性 (HR0.9556, 90%CI 0.7226-1.2637, $p=0.0317$) が証明された。この結果により腹腔鏡下幽門側胃切除術が進行胃癌に対しても標準治療となりえることが示唆された。

また、これらの RCT では、手術の質を均一化するために、参加施設と術者に厳格な規定が決められ、患者の適格基準も設定されている。そのため、実際の日常診療の中で腹腔鏡下胃切除術が安全であるかどうかの外的妥当性を検討する必要がある。そのため、NCD (手術症例データベース) のビックデータを利用する臨床研究が、日本内視鏡外科学会

と JLSSG による NCD 前向き研究、日本胃癌学会による NCD 後ろ向き研究の 2 本柱で行われた。結果は、前向き研究では、腹腔鏡下胃全摘術の全合併症発生割合は開腹胃全摘と比べて同等または良好であることが示された (LTG vs. OTG = 10.3% vs. 16.4%, $p=0.01$)¹⁶⁾。幽門側胃切除術では、全合併症発生割合はほぼ同じであったが、追加治療が必要な術後膵液瘻の発生割合は腹腔鏡群で有意に多かった (LDG vs. ODG = 2.2% vs. 1.0%, $p=0.04$)¹⁷⁾。一方、NCD 後ろ向き研究では、胃全摘術においては、全合併症発生割合に差はなかったが (LTG vs. OTG = 20% vs. 19%, $p=0.42$)、腔鏡群は開腹群と比べて縫合不全が多いことが示された (LTG vs. OTG = 5.7% vs. 3.6%, $p=0.002$)¹⁸⁾。この結果から、日本の日常診療の実際においても腹腔鏡下胃手術は、術後合併症発生割合において安全性は示された。しかし、膵液瘻や縫合不全などの感染性の合併症は注視しなくてはならず、さらなる検証も必要とされる。また、そのような感染性の合併症を減少させる対策が必要と考えられた。

4) ロボット支援下手術による合併症減少

腹腔鏡を使用した胃癌手術で、感染性の合併症が生じ易くなる原因として考えられるのは、腹腔鏡手術で使用する器具に柔軟性がなく、直線的な動きしかできないこと、腹腔内に入れる内視鏡カメラは 2 次元画像のものが多く立体感がないこと、などが考えられる (図 1)。そのため、腹腔鏡下手術の問題点を改善したロボット支援下内視鏡手術が開発された (図 2)。腹腔鏡手術とロボット支援下手術の

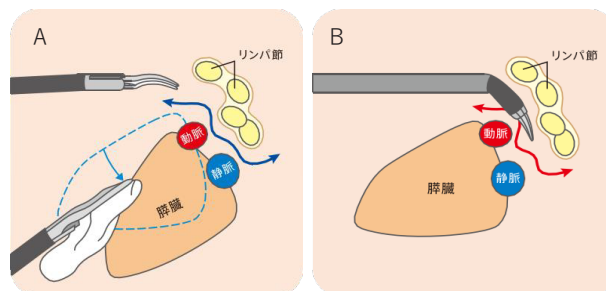


図 1: A: 腹腔鏡鉗子は直線的で膵臓を圧排しないと裏のリンパ節を郭清しがたい。
B: ロボット鉗子は 7 つの関節があり膵臓の裏のリンパ節郭清が行いやすい。

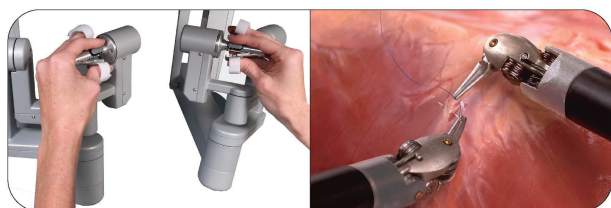


図 2：手振れ防止機構と 7つの関節を持つ鉗子、高解像度三次元内視鏡、モーションスケール機能などがある。



図 3：Da Vinci サージカルシステムはペイシェントカート、ビジョンカート、サージョンコンソールの構成よりなる。術者は患者と離れて手術操作を行う。

両者で手術創の大きさはほぼ同じであり、ともに気腹下に施行される。ロボット支援下手術の特徴としては手振れ防止機構と 7つの関節を持つ鉗子、高解像度三次元内視鏡、モーションスケール機能などが挙げられ、これらの機能を活用することでより精緻で再現性の高い内視鏡外科手術を施行できる（図 3）。一方ロボット支援手術の問題点として、セッティングの煩雑さ、アーム同士の干渉、触覚の欠如などが挙げられる。触覚の欠如に関しては組織のテンションを視覚で判断する以外にない。またロボット支援手術では、術者は患者やアシスタントと離れて手術を行うため、体外のロボットアームの干渉などの状況を把握しにくい。術者と助手がしっかりコミュニケーションをとり情報を共有することが重要である。さらに手術支援ロボットが発展途上の手術機器でもあり、手術デバイスがまだ少ないのも大きな課題である。

ロボット支援下手術は、本邦では 2009 年に da Vinci Surgical System（Intuitive Surgical 社）が薬事承認を受けたが、保険未収載であったため消化

器領域では普及が遅れていた。しかし、先進医療 B 下で行われた「内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術」臨床試験の結果、ロボット支援下手術が従来の腹腔鏡下手術の合併症発症率を半減させるという結果（Clavien-Dindo 分類 Grade III a 以上の全合併症発症率：RG vs. LG = 2.45% vs. 6.4%, $p=0.0018$ ）が支持され¹⁹⁾、2018 年 4 月より腹腔鏡下胃悪性腫瘍手術（胃全摘、噴門側胃切除、幽門側胃切除）は保険収載されるようになった。そして、一般病院で安全にロボット支援下手術が導入され普及していくために、日本内視鏡外科学会は 2011 年「ロボット支援下内視鏡手術導入に関する提言」を発表し、2018 年には「ロボット支援下内視鏡手術導入に関する指針」に改定された。また、ロボット術式を保険診療として行うための施設・術者要件も設けられ、NCD への術前全例登録も義務付けられた。さらに、2019 年 12 月より、術者として標準的な技量を取得し他者によるロボット支援手術を円滑かつ安全に指導できる指導者（プロクター）を認定するロボット支援手術プロクター認定制度が開始された。このような取り組みによりロボット支援下胃癌手術は安全に普及され、2017 年には 320 件、2018 年は 997 件、2019 年は 1,751 件と急激に増加するようになった。

そして普及とともにロボット支援下胃癌手術の検証も行われてきている。大規模なものとしては、韓国の多施設共同前向き試験からロボット支援下胃切除（RG）223 例と腹腔鏡下胃切除（LG）211 例で術後合併症が同等で RG 群で高コストであったと報告されている²⁰⁾。中国の RCT では RG は LG より術後合併症が少なく（RG vs. LG=9.2% vs. 17.6%）、術後補助化学療法開始までの期間も短かったと報告している²¹⁾。また本邦からの RCT としては RG は LG と比較して術後腹腔内感染性合併症に有意差を認めなかった（RG vs. LG = 6.2% vs. 8.5%）ものの、総合併症は半分以下（RG vs. LG = 8.8% vs. 19.7%, $p=0.02$ ）であったと報告している²²⁾。さらに単施設ではあるが藤田保健衛生大学において行われた 2009 年から 2019 年までの cStage I～III までの根治切除例における RG と LG の各群 354 例ずつの Propensity-score matching に

よる解析では、術後合併症率は RG で有意に少なく (RG:3.7% vs, LG:7.6%, $p=0.033$)、特に縫合不全、臍液瘻、腹腔内膿瘍などの腹腔内感染性合併症が有意に少ない結果 (RG:2.5% vs. LG:5.9%, $p=0.038$) であった²³⁾。そして、長期成績に関しては、これまでのところ RG は LG に対して少なくとも同等であるという報告が主流であるが、同施設からは pStage II / III の LG または RG を施行された胃癌患者 308 例の生存解析でロボットの使用は無再発生存を改善する有意な独立因子であることを示した (HR:0.56, 95%CI 0.33~0.96, $p=0.035$)²⁴⁾。これらのことより、ロボット支援下胃切除術は従来の腹腔鏡下胃切除術よりもコストは高いが術後短期成績は腹腔鏡手術と同等もしくはそれよりも良好な可能性があるといえる。また長期成績に関してはまだ報告が少ないが、今後の症例の蓄積によってはロボット支援手術の有用性が示される可能性がある。2022 年度の診療報酬改定では、胃癌手術において手術支援ロボットを使用した場合の診療報酬点数の上乗せが認められたため、さらに普及が進み、胃癌治療の成績向上に貢献していくことが期待される。

4. おわりに

胃癌の主な原因とされた *Helicobacter pylori* 感染が減少し、その主な発症部位であった遠位側胃癌は急速に減少し、そして、肥満や胃食道逆流症がリスクとなる噴門部胃癌、食道胃接合部癌および下部食道腺癌の増加がみられている。胃癌自体の性質が以前と変わり、化学療法や手術技術も進歩していく中で、胃癌治療も変わっていかなければならない。外科医としては、拡大手術だけでは胃癌の治療成績の向上が難しいとなれば、過不足ない範囲で低侵襲な手術を安全に合併症なく行えるよう手術手技の習熟に努め、化学療法と組み合わせた臨床試験に関する最新のエビデンスに遅れないよう努めることが求められていくと考えらる。

本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

文献

- 1) 国立がん研究センター：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 2021 年のがん統計予測. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html
- 2) 荒井邦佳：胃外科のすべて 東京：MEDICAL VIEW 社 2014;pp12-24
- 3) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:453-462
- 4) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:644-651
- 5) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg*. 2017;265:277-283
- 6) Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer. *Lancet Gastroentero Hepatol*. 2018;3:460-468
- 7) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4387-4393
- 8) Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluopyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:1296-1304
- 9) Iwasaki Y, Terashima M, Mizusawa J, et al. Gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 and cisplatin for type4 or large type3 gastric

- cancer (JCOG0501) : an open-label, phase 3, randomized controlled trial. *Gastric Cancer*. 2021;24:492-502
- 10) Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg*. 2014;101:653-660
 - 11) Takahari D, Ito S, Mizusawa J, et al. Long-term outcomes of preoperative docetaxel with cisplatin plus S-1 therapy for gastric cancer with extensive nodal metastasis (JCOG1002). *Gastric Cancer*. 2020;23:293-299
 - 12) Yoon-Koo Kang, Li-Tzong Chen, Min-Hee Ryu, et al. Nivolumab plus S-1/capecitabine plus oxaliplatin versus placebo plus S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable advanced or recurrent HER2-negative gastric/gastroesophageal junction cancer: a multi-centre, randomised, double-blind, phase III trial (ATTRACTION-4). *Lancet Oncol* (in press).
 - 13) Yelena Y Janjigian, Kohei S, Markus M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomized, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398:27-40
 - 14) Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, 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): 324-327
 - 15) Kataoka K, Katai H, Mizusawa J, et al. Non-Randomized Confirmatory Trial of Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy and Proximal Gastrectomy with Nodal Dissection for Clinical Stage I Gastric Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1401. *J Gastric Cancer*. 2016; 16(2): 93-97
 - 16) Etoh T, Honda M, Kumamaru H, et al. Morbidity and mortality from a propensity score-matched, prospective cohort study of laparoscopic versus open total gastrectomy for gastric cancer: data from a nationwide web-based database. *Surgical Endoscopy*. 2018;32:2766-2773
 - 17) Hiki N, Honda M, Etoh T, et al. Higher incidence of pancreatic fistula in laparoscopic gastrectomy. Real-world evidence from a nationwide prospective cohort study. *Gastric Cancer*. 2018;21:162-170
 - 18) Kodera Y, Yoshida K, Kumamaru H, et al. Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer*. 2019;22:202-213
 - 19) Uyama I, Suda K, Nakauchi M, et al. Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer: a multi-institutional prospective single-arm study. *Gastric Cancer*. 2019; 22(2):377-385
 - 20) Kim HI, Han SU, Yang HK, et al. Multicenter prospective comparative study of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2016;263:103-109
 - 21) Lu J, Zheng CH, Xu BB, et al. Assessment of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2021;273:858-867
 - 22) Ojima T, Nakamura M, Hayata K, et al. Short-term outcomes of robotic gastrectomy vs laparoscopic gastrectomy for patients with gastric cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:954-963

23) Shibasaki S, Suda K, Nakauchi M, et al.
Non-robotic minimally invasive gastrectomy
as an independent risk factor for
postoperative intra-abdominal infectious
complications: A single-center, retrospective
and propensity score-matched analysis.

World J Gastroenterol. 2020;26:1172-1184

24) Nakauchi M, Suda K, Shibasaki S, et al.
Prognostic factors of minimally invasive
surgery for gastric cancer: Does robotic
gastrectomy bring oncological benefit? World
J Gastroenterol. 2021;27:6659-6672