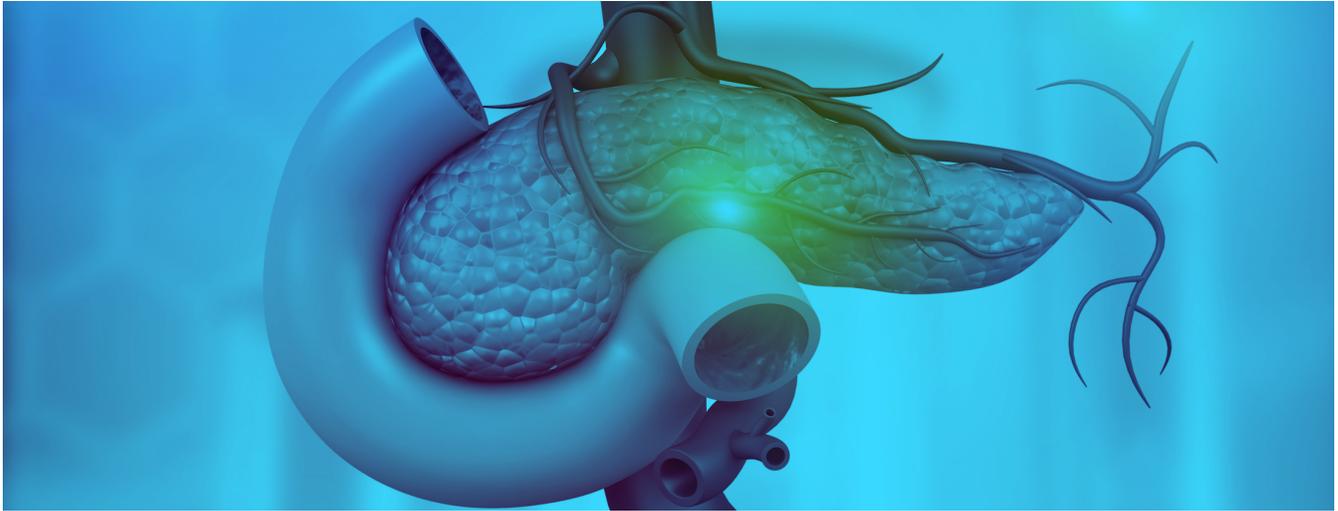




PancreasGroup.org

International Pancreatic Surgery Outcomes Study

研究プロトコル



膵臓手術の転帰に関する国際スナップショット研究– PancreasGroup.org

PancreasGroup.org 共同研究チーム Collaborative^{1,2,3}

1. 王立施療病院 (Royal Free Hospital、英国・ロンドン) の HPB (肝胆膵) 外科および肝移植部門
2. ユニヴァーシティ・カレッジ・ロンドン (University College London、英国・ロンドン) の外科およびインターベンショナルサイエンス部門
3. マサチューセッツ総合病院 (Massachusetts General Hospital、米国・マサチューセッツ州ボストン) の外科部門
4. PancreasGroup.org 委員会メンバーすべての所属機関

プロトコルのバージョン

DA Raptis、N Machairas、C Ferrone、GK Fusai により草稿が作成された。

主任研究者および科学委員会の全メンバー (下記参照) により承認済。

PancreasGroup.org (英国・ロンドンおよび米国・ボストン)

研究登録 : ClinicalTrials.gov – 保留中。 ISRCTN (国際標準ランダム化比較試験番号) – 保留中。



PancreasGroup.org

International Pancreatic Surgery Outcomes Study

役割と責任：

調整センターとして機能する**本部**は、英国・ロンドンの王立施療病院にあり、ディミトリ・アリストートル・ラプティス（Dimitri Aristotle Raptis）博士、ジュゼッペ・キトー・フサイ（Giuseppe Kito Fusai）教授および管理委員会によって運営される。

PancreasGroup.orgの**主任研究者**は、王立施療病院（英国・ロンドン）のジュゼッペ・キトー・フサイ教授と、マサチューセッツ総合病院（米国・ボストン）のクリスティーナ・フェローネ（Cristina Ferrone）教授である。

共同研究者は、ディミトリ・アリストートル・ラプティス博士である。

PancreasGroup.orgチームの完全なリストは、<https://PancreasGroup.org/team>で入手できる。

科学委員会のメンバーは次の通り：ムハンマド・アブ・ヒラル（Mohamed Abu Hilal、英国・サザンプトン）；クラウディオ・バッシ（Claudio Bassi、イタリア・ヴェローナ）；ケビン・コンロン（Kevin Conlon、アイルランド・ダブリン）；ブライアン・デビッドソン（Brian Davidson、英国・ロンドン）；マルコ・デル・キアーロ（Marco Del Chiaro、米国・コロラド）；クリストス・デルベニス（Christos Dervenis、ギリシャ・アテネ）；マッシモ・ファルコーニ（Massimo Falconi、イタリア・ミラノ）；ティロ・ハッケルト（Thilo Hackert、ドイツ・ハイデルベルク）；イーウェン・ハリソン（Ewen Harrison、英国・エジンバラ）；アジス・シリワルデナ（Ajith Siriwardena、英国・マンチェスター）；マーティン・スミス（Martin Smith、南アフリカ・ヨハネスブルグ）；クリストファー・ウォルフガング（Christopher Wolfgang、米国・メリーランド州）。科学委員会の任務には、とりわけ、プロジェクトの科学的部分の監督と管理、管理委員会のメンバーに戦略的方向性と支援を与えることが含まれる。科学委員会のメンバーは、PancreasGroup.org研究の研究デザインとプロトコルを承認している。

管理委員会のメンバーの任務としては、とりわけ、グループの意思決定プロセスの促進；ニュースレター、告知および招待状の配布；規制の順守と適用；グループの定例委員会と総会の手配；決定とタスクの明確な記録；および協力者へのサポート提供がある。

国ごとのリーダーは、自国/地域内の施設の募集を担当する。さらに、

監査人（データ監視者）は、プロトコルの順守をモニターし、さまざまな参加施設のデータ収集の質を監査するため任命される。



概要

はじめに：膵臓手術後の死亡率は、専門の大規模施設において大幅に減少しているが、罹患率は依然として高いままである。膵臓手術の複雑さと範囲、患者の選択、施設と外科医の経験はすべて術後の転帰に影響を与える。さらに、より高齢で併存疾患の多い患者は、術後合併症のリスクが高くなっている。PancreasGroup.orgの主要な目的は、膵臓手術の世界的な罹患率と死亡率の現状を特定することである。第2の目的は、膵臓手術後の転帰を改善するため修正可能な危険因子を特定することである。

資格：膵臓手術を行う世界中の外科医は、PancreasGroup.orgに参加する資格を有する。提出する症例の必要最小数や施設の選択基準は存在しない。

期間とチームのメンバー：各参加者は合計3人のメンバーのチームを形成でき、各施設にチームが複数存在しても良い。12か月の枠内（2021年1月から12月）に3か月の予定患者登録と3か月のフォローアップがある。

選択基準：すべてのタイプの膵臓手術が含まれる：

- すべての適応症（良性および悪性を含む）
- 開腹、腹腔鏡、またはロボット
- 選択可能または緊急
- 部分的または全体的な膵切除
- 膵臓腫瘍の除核
- 血管または他の臓器の切除を伴う手順
- 膵管ドレナージ手順（例：Frey、Puestow、Beger各手術）
- Adults 18 years of age or older • 18歳以上の成人

除外基準：

- 膵臓または膵島細胞移植
- 経皮的または経胃的画像誘導切除（RFA（ラジオ波焼灼療法）など）または電気穿孔法（NanoKnifeなど）
- 内視鏡の手順（ERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影）、ステント治療または碎石術など）
- 内視鏡的または外科的膵臓壊死切除術、は除外される。
- 18歳未満の患者は除外される。

結果：分析の主要評価項目は90日死亡率である。副次的評価項目は、膵臓腫瘍の術後90日率、内分泌または外分泌機能不全、合併症の種類とクラビエン-ディンド等級、入院期間、再入院率、およびR1/R2切除である。

データの所有権：英国・ロンドンのRoyal Free Hospitalにある本部が、データの管理者としての役割を担う。科学委員会と管理委員会は、メインレポートの公開後に二次分析に関する要請についての決定を共同で下し、かかる要請のすべてを、提案されたプロジェクトの品質と有効性に基づいて検討し、多数決によって決定を行う。すべての参加者は、研究出資者の許可なしに、提出されたデータをExcel形式でダウンロードできるものとする。

著者：研究報告の末尾には、共同作業の努力を反映するため、他のグローバルなスナップショット研究と同様に、非階層的な著者（第一著者や最終著者を持たない）による単一の分析が予定されている（「純粋な」グループ著者による研究発表）。すべての**共同作業**者は、主要研究および将来のすべての研究に関して、文献検索サイトPubMedに表記される。派生的研究には公式な著者を設定できるが、すべての参加者を表記する「PancreasGroup.org共同研究チーム」を含めなければならない。

完全なプロトコル：PancreasGroup.orgのプロトコルの完全なバージョンは、次の場所で入手できる：
<https://PancreasGroup.org/protocol>



はじめに

背景/理論的根拠

膵臓手術の安全性は過去 20 年間で改善され、安全性の改善は多くの研究によって確認もされている (1-4)。患者選択・外科的専門知識における改善、および術後ケアの標準化の結果として、死亡率は劇的に減少し、大規模施設では 0~3% という低い率が報告されている (4)。しかし、膵臓手術は現場で経験豊富な外科医によって最も一般的に行われているにもかかわらず、合併症の発生率は 30~50% と高いままとなっている (5)。最も一般的な膵臓手術後の合併症には、術後膵臓瘻 (POPF)、腹腔内膿瘍および出血が含まれ、これらは高い死亡率と関連づけられている (6、7)。長年にわたり、以下を含む、患者に術後合併症を起こしやすくする多数の危険因子が特定されている：年齢、米国麻酔学会 (ASA) 分類、真性糖尿病、栄養状態の悪さ、失血、周術期輸血、手術時の膵臓の質感など (7)。さらに、膵臓手術のそれぞれの複雑さと範囲は、施設と担当外科医両者の経験とともに、膵臓手術後の転帰に大きな影響を与えることが認められている (8、9)。

目的

膵臓手術の転帰に関する国際スナップショット研究 – PancreasGroup.org の目的は、現在の世界的な診療パターン、膵臓手術の罹患率と死亡率を記録および評価し、膵臓手術後の転帰の修正可能な危険因子を特定することである。かかる目的は、可能な限り多くの国際施設を採用することにより、また外科医ごとの連続した患者登録と厳密なデータ検証を約束することにより追求される。

分析の主要評価項目は 90 日死亡率である。副次的評価項目は、膵臓瘻および合併症の発生率、滞在期間、再入院の発生率、R1 / R2 切除、術後 90 日での内分泌または外分泌機能不全である。さらに、このスナップショット研究は、世界中で最も一般的に使用されている外科技術とその短期転帰への影響、瘻孔リスクスコアの使用と外科的意思決定への影響、および膵瘻の予防のための周術期措置 (ステント、オクトレオチド/ソマトスタチン類似体、排泄の種類など) の効果を評価することをも目的としている。さらに、PancreasGroup.org は、膵切除術中の同時血管切除後の転帰を評価することも目的としている。最後に、膵臓手術における低侵襲アプローチの普及と、従来の開腹アプローチとの比較についても評価を行う。

メソッド

研究デザイン

本スナップショット研究は、集団ベースの概観を生成することにより、現在の膵臓外科診療への洞察を提供することを目的とした、新しい形の共同研究である。

以前に実施された他の類似のスナップショット研究には、肝臓手術の世界的実践の現状および関連する結果を測定することを目的とした **International Liver Surgery Outcomes Study**（国際肝臓手術成果研究）（**LiverGroup.org**）、手術を受けている患者および彼らが受けるケアについての情報を記録した **International Surgical Outcomes Study**（国際外科成果研究）（**ISOS.org.uk**）、および高、中、低所得国での緊急手術の転帰を記録した **GlobalSurg 1**（**GlobalSurg.org**）等がある。

設定

本プロジェクトは、世界中で膵臓手術を行っているすべての施設が参加できる国際膵臓手術成果研究である。研究サイトの現在の予備リストは、<https://PancreasGroup.org/>で見ることができる。登録期間は、2021年1月1日から2021年12月31日までの12か月の期間内の、任意の時点で連続する3か月間である。管理委員会は、必要に応じて患者の登録を延長することを決定することができる。データは、<https://PancreasGroup.org/CRF>で入手できる、固有の識別子を含む電子症例報告書式（CRF）に直接入力される。共同作業者は、固有のデータベース識別子と患者名を接続するキーリストを、彼らの管理と責任において、ロックされた安全な場所に保管する。

参加者

膵臓手術を行う世界中のすべての外科医は、本研究に参加する資格を有する。提出する症例の必要最小数や施設の選択基準は存在しない。**PancreasGroup.org**に参加する外科医は、国または地域（北/南など）のリーダーを提案することが推奨され、そのプロセスは管理委員会が指導する。世界の各国を代表する「地域」および「国」のリーダーの責任には、とりわけ、自国または地域で協力者を募集およびコーディネートすること、ならびに協力者に追加の科学的小および行政的支援を提供することが含まれる。また、**PancreasGroup.org**チームの個々人の連絡先は、参加施設の募集に使用される。さらに、管理委員会のメンバーは、以下の組織による承認を求めている：国際肝膵胆道学会

（IHPBA）、欧州・アフリカ肝臓膵臓胆管学会（E-AHPBA）、米国肝胆膵学会議（AHPBA）、アジア太平洋肝胆膵外科学会（A-PHPBA）、欧州膵臓クラブ（EPC）、米国膵臓学会（APC）、国際膵臓協会（IAP）、英国・アイルランド膵臓学会（PSGBI）。



適格基準

それぞれの施設で一人の外科医による膵臓切除を受けている患者はすべて、本研究に含める資格を有する。選択基準は、18歳以上の患者の、良性および悪性の病変を含む、開腹、腹腔鏡、ハイブリッドまたはロボット等のアプローチによる手術の適応症である。さらに、部分的または完全な膵臓切除から膵臓腫瘍の除核、付随する血管または他の臓器切除を伴う膵臓切除、膵管ドレナージ手順（例：Frey、Puestow、Beger各手術）まで、あらゆる範囲の膵臓切除が含まれる。除外基準は、18歳未満の患者、膵臓または膵島細胞移植、経皮的または経胃的画像誘導切除（RFA（ラジオ波焼灼療法）など）または電気穿孔法（NanoKnifeなど）、内視鏡的手順（ERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影）、ステント治療または碎石術など）、および内視鏡的または外科的膵臓壊死切除術である。各患者のフォローアップには最低3か月の期間を要する。

変数、データソースおよび測定

変数とその定義の詳細なリストは、<https://PancreasGroup.org/CRF>で見ることができる。収集されたデータのクオリティに関しては、<https://PancreasGroup.org>にある電子症例報告書式（CRF）は、重要な変数（併存疾患、手順の種類、罹患率、死亡率など）のデータ入力を必須にしており、また、連続変数の入力エラーを回避するための最大および最小許容値を設定している。すべてのカテゴリーデータは選択リストの形式でキャプチャされ、CRFには重要な変数の説明がある。均一なデータキャプチャを保証するため、計算機能はPancreasGroup.orgに用意されている（すなわち、ラボ値または重量/高さの変換）。国際膵液瘻研究グループ（ISGPF）、TNM分類、AJCC病期分類、およびClavien-Dindo分類に関する情報もまた、PancreasGroup.orgで見ることができる。

バイアス

本研究に付随するいくつかのバイアス要素に対処する。一部の患者では、手術が期待どおりに進まなかったり、特定の術中所見により中止または範囲が変更されたりする場合がある。これらの患者はまた、選択的報告を避けるための治療意図の原則に従い、レジストリに記録される。さらに、監査プロセスにより、罹患率と死亡率の記録の正確性を確保する。加えて、本研究ではすべての施設から連続的な患者を募集し、選択と減少のバイアスを回避する。

研究サイズ

本研究は、募集し得る最大数の患者からデータを取ることを目指しており、特定の転帰に対する検出力を持つものではない。あらゆるタイプの比較において3%の90日死亡率と臨床的に適切な減少として50%を想定すると、術後の死亡につながる独立した危険因子について有意義な多変量解析を実

行するには、少なくとも3000人の患者を確保する必要がある。

統計的方法

記述統計および探索的統計が行われる。連続変数は、必要に応じて、スチューデントのt検定、マン・ホイットニーのU検定、クラスカル=ウォリス検定のH検定、または一元配置分散分析により比較される。カテゴリーデータから導出された比率間の差異は、必要に応じてフィッシャーの正確確率検定またはピアソンのカイ2乗検定を用いて比較される。単変量解析は、術後の転帰に関連する要因のテストに使用される。多変数回帰モデルは、転帰に独立して関連する要因を特定し、交絡因子の違いを調整するために使用される。多変数分析の結果は、95%の信頼区間の調整オッズ比(OR)として報告される。ROC曲線とヨーデンの指標は、連続変数の最適なカットオフポイントを特定するために使用される。すべてのp値は両側であり、 $p < 0.05$ の場合、統計的に有意であると見なされる。必須ではないフィールドから送信フィールドまでの欠落データは明確に報告される。罹患率または死亡率に関するデータが不完全なケースは分析から除外され、それらの数が報告される。統計分析は、Rバージョン3.3.2 (Rコアチーム、GNU一般公衆利用許諾契約書v2ライセンス)、Rスタジオバージョン1.0.44 (RStudio, Inc. GNU Affero一般公衆利用許諾契約書v3、マサチューセッツ州ボストン、2016年)を使用してグラフィカルユーザーインターフェイス(GUI) rBiostatistics.com (rBiostatistics.com、ロンドン、2017年)上で実施される。

ディスカッション

膵臓手術は、伝統的に、一般的な内臓手術で最も困難でリスクの高い手術の1つと見なされてきた。これらは、過去数十年にわたる大幅な進歩により、経験豊富な外科医によって現在安全で実行可能な手順と見なされているが、合併症の頻度は依然として有意に高い(1、7、10)。しかし、発表されてきた研究の大部分は大規模な施設からの情報に拠るものであるため、これらの施設外の真の罹患率と死亡率に関する知識は限られたままとなっている。本研究は、膵臓手術の年間症例数に関係なく世界中の外科医を対象とする、過去最大級の前向きコホートを検討することにより、膵臓手術後の世界的な死亡率が実際に文献で報告されているほど低いかどうかを評価し、さらに増加した率に関連する潜在的な交絡因子を調査することを目的としている。この前向きで国際的な多施設共同研究を通じて、膵臓手術を改善できる分野のより明確な描写が期待でき、将来の研究の出発点として役立つものとなるだろう。さらに、導かれる結果は、患者転帰のさらなる改善を最終的な目標としつつ、膵臓手術管理の統合に役立ち、また現在使用されているリスク評価ツール、国内および国際的なガイドラインの重要な更新につながるものとなる。



PancreasGroup.org

International Pancreatic Surgery Outcomes Study

その他

資金調達

PancreasGroup.org は現在、英国・ロンドンの Fiorina Royal Free Charity によってサポートされているが、同チャリティは研究デザインおよび将来の分析と結果の解釈に一切影響を与えていない。研究員たちは現在、PancreasGroup.org をサポートする追加の資金源を探している。

モニタリング

管理委員会は、すべての症例報告（CRF）のエクスポートデータベースを毎月モニターする。参加するすべての施設は、最終的な分析の前にオンサイトのピア・モニタリングを受ける。外科以外の他分野からの監査人（データ監視者）が、プロトコルの順守、およびさまざまな参加施設のデータ収集のクオリティを監査するため任命される。

安全性

本研究には、患者や研究者に身体的危害を及ぼすリスクは存在しない。したがって、有害事象のモニターや報告は行われたいものとする。データの機密性は、局所的匿名化によって保護される。匿名性はモニターされ、機密性の侵害は報告される。個々の参加者は、守秘義務違反について各自の地方当局に対し責任を負う。

研究倫理の承認

英国の主任研究員は、データの記録が「保健・社会的ケアのための研究ガバナンスフレームワーク」（Research Governance Framework for Health and Social Care）の 2005 年改訂第 2 版およびその後の修正に従って実行されていることを確認しなければならない。各国の主任研究者は、倫理およびその他の規制当局の承認の必要性を明確にし、データ収集の前にそれらの用意が整っていることを確認しなければならない。本研究は事実上、日常的な患者のケアの過程ですでに記録されているデータの、匿名化された大規模な国際臨床監査であるため、ほとんどの国で個々の患者の同意は必要とされないものと予想される。個人の同意が必要な国については、現地の要件に合わせて調整できるインフォームドコンセントフォームを我々が英語で提供する。患者情報とコンセントフォームの英語版は <https://PancreasGroup.org> で入手できる。PancreasGroup.org の管理委員会のメンバーは、それぞれの組織の審査委員会/倫理委員会への申請に関してすべての外科医をサポートする。

PancreasGroup.org は英国で国際監査を行う組織として認められており、正式な倫理的承認を必要としない。

利害関係の宣言

現在、本研究全体および各研究施設について、研究者の金銭的およびその他の競合する利害関係は存在しない。

データへのアクセスと配布ポリシー

PancreasGroup.org は、対等なパートナーとしてデータを提供するすべての外科医のコラボレーションである。データを提供する各外科医は、いつでもデータベース全体の分析ファイルにアクセスでき、また、すべての外科医がデータを提供する著者グループとしてすべての出版物に含まれると共に提出前にデータを確認する機会を与えられている限り、分析を提案してデータを公開する権利を有する。各協力者は、PancreasGroup.org 管理委員会による許可または承認を必要とせずに、Excel エクスポートファイルの形式で自分のデータにアクセスすることができる。

著者について

研究報告の末尾には、共同作業の努力を反映するため、非階層的な著者（第一著者や最終著者を持たない）による単一の分析が予定されている（「純粋な」グループ著者による研究発表）。グループのすべてのメンバーに対して、具体的な質問について提案された二次分析を進めることが奨励されており、プロポーザルが科学委員会によって承認されると、取得したデータへの完全なアクセスが許可される。

データの公開に PancreasGroup.org 共同研究チームからの承認は必要ないが、グループ著者の各人には原稿を精査する権利があり、精査には少なくとも 1 週間が与えられる。



参考文献

1. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Annals of surgery*. 1987;206(3):358-65.
2. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques DP, Conlon KC, Brennan MF. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(6):954-64.
3. Ho CK, Kleeff J, Friess H, Buchler MW. Complications of pancreatic surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2005;7(2):99-108.
4. Sanchez-Velazquez P, Muller X, Malleo G, Park JS, Hwang HK, Napoli N, et al. Benchmarks in Pancreatic Surgery: A Novel Tool for Unbiased Outcome Comparisons. *Annals of surgery*. 2019;270(2):211-8.
5. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. *Digestive surgery*. 2002;19(2):138-46.
6. Muscari F, Suc B, Kirzin S, Hay JM, Fourtanier G, Fingerhut A, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery*. 2006;139(5):591-8.
7. La Torre M, Ramacciato G, Nigri G, Balducci G, Cavallini M, Rossi M, et al. Post-operative morbidity and mortality in pancreatic surgery. The role of surgical Apgar score. *Pancreatology*. 2013;13(2):175-9.
8. Hata T, Motoi F, Ishida M, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, et al. Effect of Hospital Volume on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery*. 2016;263(4):664-72.
9. Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG, Busch OR, Bonsing BA, Molenaar IQ, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg*. 2014;101(8):1000-5.
10. Polonski A, Izbicki JR, Uzunoglu FG. Centralization of Pancreatic Surgery in Europe. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2019;23(10):2081-92.