

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 71<sup>st</sup> 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, 胃癌に対する膵体尾部切除剔脾合併手術の意義. 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. Koderu Y, Yamamura Y, Shimizu 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. 付表

- ・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査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<sup>かくせい</sup>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、やがて骨髄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こりやすく

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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

### 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た。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<sup>3)</sup>、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つ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る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<sup>4)</sup>は、PPG の際 No. 5 および No. 6 郭清のた

めに右胃動脈、右胃大網静脈をともに切離し、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<sup>5)</sup>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いと結論し、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とすると同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><b>利点</b></p> <p>幽門が保たれていることにより</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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収効率がよく術後の体重回復に優れている</li> <li>3. 膵外分泌機能への負担が軽く、75gGTTにおいて正常パターンをとることが多い</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol> <p><b>欠点</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ol>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

腹腔枝の温存が重要視されるようになっていった。

その臨床的效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<sup>6)</sup>、腸管神経系(enteric nervous system)を介して胃の消化、小腸の消化吸収作用、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<sup>7)</sup>。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

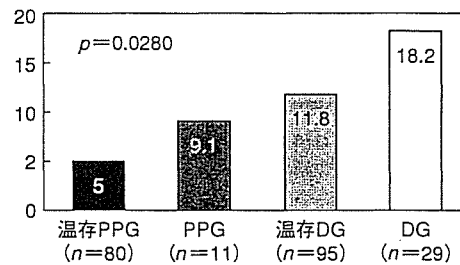


図 1 術式別術後胆石症発症頻度  
術後胆石症発症頻度は DG 群がもっとも高く、温存 PPG 群がもっとも低く、幽門保存、神経温存の効果がともに推測された。

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<sup>8)</sup>。

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岐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、それに連続して脾上縁に分布する膵枝、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



“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、膵枝あるいは総肝動脈頭側背側寄り走行し、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 は各群とも 0 でした)

263-00544

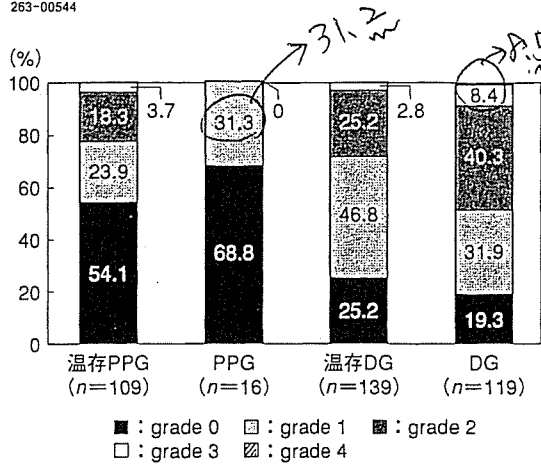


図 2 残胃炎の発症頻度

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。

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。

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 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

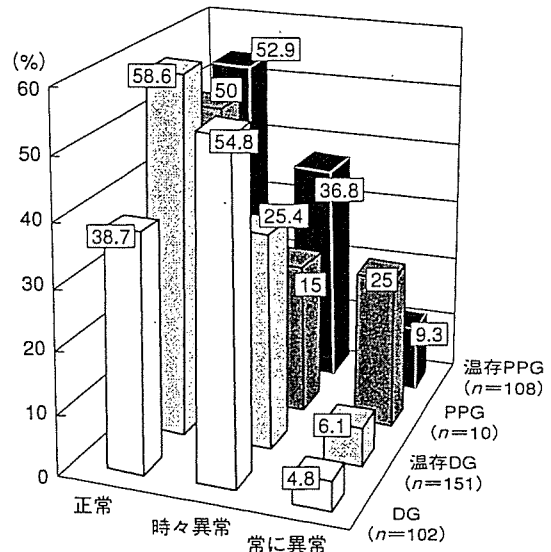


図 3 便秘異常の頻度

DG 群に比べて他の群は便秘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。

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秘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)。

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.

\* \* \*



## *Review article*

# Follow-up of gastric cancer: a review

JOHN WHITING<sup>1</sup>, TAKESHI SANO<sup>2</sup>, MAKOTO SAKA<sup>2</sup>, TAKEO FUKAGAWA<sup>2</sup>, HITOSHI KATAI<sup>2</sup>, and MITSURU SASAKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Birmingham, Birmingham, UK (Visiting fellow at the National Cancer Center Hospital)

<sup>2</sup>Gastric Surgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

### Abstract

Although there is broad agreement in the staging, classification, and surgery for gastric cancer, there is no consensus regarding follow-up after gastrectomy. Follow-up varies from investigations on clinical suspicion of relapse to intensive investigations to detect recurrences early, assuming that this improves survival and quality of life. Advanced gastric cancers recur mainly by locoregional recurrence or distant metastasis. Local recurrences detected at endoscopy or on computed tomography (CT) are invariably incurable. For early gastric cancers, endoscopy can detect new primaries, but the incidence of these tumors is low, and many thousands of procedures are required to detect each operable case. CT is much better at detecting liver metastasis and, although these are usually multiple and unresectable, there are several reports of good survival following liver resection for isolated metastasis. Tumor markers have been used with some success to detect subclinical recurrences and could be used to target more invasive or expensive procedures. In chemotherapy, many newer agents are promising significantly improved survival, but again, the evidence for greater benefit when administered prior to the patient becoming symptomatic is lacking. Overall, it appears that follow-up policy is as much decided by the wealth and facilities of the institution as by any significant evidence base. Although the early detection of recurrent cancer is an emotive issue for both patients and surgeons, considering the amount of time and money invested in follow-up, and the lack of evidence of efficacy, a randomized controlled trial of intensive follow-up is required.

**Key words** Stomach neoplasms · Gastrectomy · Follow up · Recurrence

### Introduction

Surgery for gastric cancer is becoming more successful. In the West, units with special interests in gastric cancer

have improved the proportion of cancers that are diagnosed at a potentially curative stage to 63% and are reporting 5-year survival rates of 70% for R0 resections [1,2]. The centralization of services, earlier diagnosis, and more successful surgery has greatly increased the number of patients requiring follow-up. In a unit performing 50 R0 resections a year, approximately 150 patients will be undergoing follow-up at 5 years, and 200 at 10 years. In Japan and other countries in Eastern Asia where large units perform over 500 gastrectomies per year, with the majority for early-stage disease, the problems of follow-up are increased by at least an order of magnitude.

There are three main reasons for follow-up: to detect problems associated with the operation, to collect outcome data, and to detect recurrent disease. Many units actively investigate patients in order to detect recurrences at an earlier and asymptomatic stage, in the hope that this will lead to improved outcomes. The evidence for this, however, is weak and several surgeons have questioned the use of scarce resources in intensive follow-up.

In colorectal cancer, several randomized controlled trials (RCTs) and metaanalyses have demonstrated improved survival in patients undergoing intensive follow-up [3], and national bodies such as the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland have issued guidelines on the follow-up of colorectal cancer [4,5]. ASCO guidelines are also available for other cancers, such as breast [6] and lung [7], but for gastric cancer they are notable by their absence. Even the Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) guidelines, which are proscriptive in the diagnosis and surgical treatment of gastric cancer, offer no guidance on follow-up [8]. This lack of guidance is unsurprising, given the paucity of high-quality evidence and the complete lack of RCTs. In the absence of national protocols, surgical units have adopted widely disparate regimes,

Offprint requests to: T. Sano

Received: December 26, 2005 / Accepted: January 6, 2006



and in a discussion of gastric cancer follow-up involving centers from the United States (Memorial Sloan-Kettering [MSK], Roswell Park, and University of Washington), United Kingdom (Royal Liverpool), and Japan (National Cancer Center [NCC]) the only constant was visits to the outpatient department [9]. Routine endoscopy is performed by all centers, but not by MSK, on high-risk (pT3, pT4) patients, as recurrent disease in this group is rarely curable. Recommendations for routine computed tomography (CT) scanning ranged from not at all to biannually for 5 years, and there was little agreement on what tests were useful, how frequently they should be performed, or for how many years they should continue. Overall there is little consensus on an appropriate follow-up regime, and the efficacies of such programs remain ill documented. Although articles quote recurrence rates or patterns, most reveal little if anything about how recurrences are treated, and with what success [10–14].

This article aims to examine the literature and to present the evidence for the efficacy of follow-up protocols and investigations after gastrectomy, from the dual viewpoints of detecting and treating asymptomatic recurrent disease. It does not address follow-up of patients after endoscopic mucosal resection (EMR), as cancers treated by EMR have different recurrence patterns and outcomes [15,16].

### Recurrence patterns of gastric cancer

Gastric cancer has four broad patterns of recurrence: local recurrence either in the gastric bed or regional lymph nodes, peritoneal dissemination, liver metastasis and distant metastasis. In the West, the pattern of recurrence tends to be local. In the 1982, article by Gunderson and Sosin,<sup>17</sup> examining recurrence patterns discovered at planned re-laparotomy following curative resection, 86 of 107 patients had recurrences, with 82 evaluated. Distant metastasis alone accounted for 21 (26%) failures, but local failure was more frequent, present in 72 (88%) patients. In 44 (54%) patients, this was the only failure modality. In an Italian series with 215 recurrences from 441 gastrectomies, 96 (45%) suffered local recurrence, 57 (27%) hepatic, 77 (36%) peritoneal, and 20 (9%) distant metastases [10]. In the East, the pattern is different, with fewer local recurrences. In a series from Japan, of 939 operated patients, there were 207 recurrences, of which 130 had complete records. Recurrence was local in 29 (22%), 56 (43%) were peritoneal, 43 (33%) hepatic, and 27 (21%) distant; and 25% had recurrences at multiple sites [11]. In a large series from Korea examining 508 patients with recurrent cancer from an initial 2328 operated patients, 425 had recurrence at only one

site, 98 (23%) had local recurrence, 172 (40%) had peritoneal recurrence, 75 (18%) had hepatic secondaries, and 80 (19%) had distant metastasis [18]. The lower local recurrence rates in the East appear to be related to the routine performance of D2 lymphadenectomy, as use of this technique in the West leads to similarly low local recurrence rates [14]. Risk factors for recurrence include greater stage of disease, undifferentiated (Lauren diffuse) type, and proximal tumors [18,19].

Early gastric cancer (EGC) carries a very favorable prognosis, and, in a report from the NCC Tokyo following up 1475 patients with EGC, only 1.4% were found to have recurrent disease. Of the 20 recurrences, 11 were at multiple sites, 1 was peritoneal, 4 were local, and 4 were hematogenous [20]. A similarly low rate was reported from 1452 patients with EGC from Korea, with only 4 local recurrences and 2 recurrences confined to the liver [21].

It is worthwhile to be aware of the time scale over which disease recurs. The consensus appears to be that over two-thirds of recurrences occur in the first 3 years and that fewer than 10% occur after 5 years [12,19,22]. In EGC, there is a difference in the reported literature regarding recurrence times, with Lee et al. [21] reporting the majority (62%) of recurrences detected at less than 2 years and fewer than 10% occurring after 5 years, while Sano et al. [20] reported deaths from recurrences occurring later: 23% occurring after 5 years and only 40% occurring within the first 3 years.

Adjuvant treatments after gastrectomy may alter patterns of recurrence. In the adjuvant chemoradiation study of MacDonald et al. [23], adjuvant treatment reduced the proportion of patients recorded as having local and regional recurrences as the first site of relapse from 29% and 72%, respectively, in the surgery alone group to 19% and 65% in the chemoradiation group.

There is evidence that specific pathological features of the resected tumor can provide insights into the likely modalities of recurrence, allowing follow-up plans to be modified. For example, for T1/2 N0 tumors with histological evidence of venous capillary infiltration, recurrence is invariably by hepatic metastasis. Although bone secondaries are relatively uncommon, in poorly differentiated or signet-ring cell carcinomas with very extensive nodal involvement, they are more likely, and some may respond to chemotherapy [24].

### Second primaries

Second primary cancers can arise in the remnant stomach and they can occasionally be difficult to differentiate

from recurrence. Much of the literature relates to gastrectomies for peptic ulcer disease, and it was thought that the bile reflux that was common after Billroth I and II type operations caused an increase risk of gastric cancer after decades, and a meta-analysis, published in *Cancer Research*, estimated a relative risk of 1.48 after 15 years [25]. However, in a study of 6459 patients over 25 to 33 years, the rate of second primaries was not different from that in the general population [26]. After partial gastrectomy for cancer, the risk of second primaries appears small; in one Korean series of 1452 patients followed for EGC, only 5 such tumors were discovered, representing an approximate annual incidence of 70 per 100 000 [21]. In the study of Kikuchi et al. [27], of follow-up endoscopy in 210 patients who underwent gastrectomy for EGC, after 6 years, 2 were found to have further gastric cancers, representing an annual incidence of 160 per 100 000. In addition, one esophageal cancer and one duodenal cancer were found, and importantly, all of these new cancers were treatable by endoscopic mucosal resection (EMR). Like primary gastric cancers, second primaries are amenable to surgery if detected early. In cases not suitable for EMR, R0 resection rates of up to 85% have been reported [28], with 5-year survival of approximately 40% [29–31].

#### Detection of recurrent disease

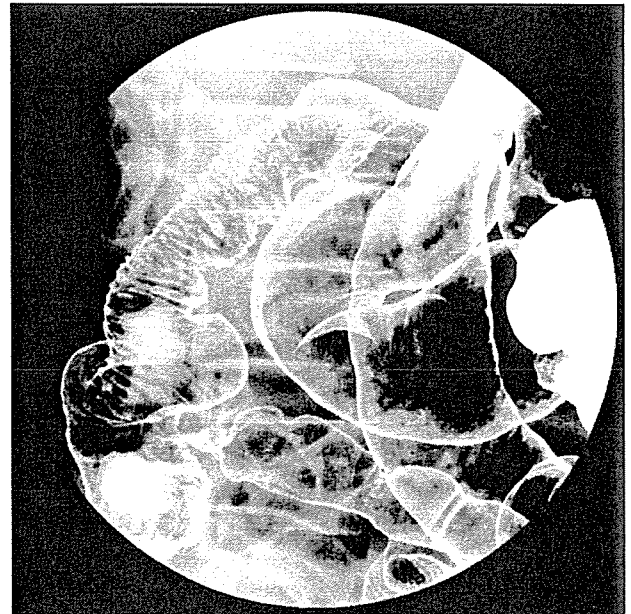
There are many investigations that may be used to detect recurrent gastric cancer, and these can broadly be divided into endoscopy, imaging, and blood tests. Endoscopy has the ability to detect intraluminal recurrences with a high degree of accuracy and it also has the ability to detect new cancers at a treatable stage.

The use of tumor markers has become more commonplace. Carcinoembryonic antigen (CEA) and Carbohydrate antigen (CA) 19-9 levels are easily determined by a simple blood test and have reported sensitivities of between 16% and 65% for individual markers, increasing to up to 85% if both were used [32–34]. Increases in markers are commonly seen prior to the clinical detection of recurrences, and in a prospective study, both tumor markers were useful indicators of recurrence, even in patients whose original tumors did not express them [34, 35]. Other tumor markers, such as CA 72-4 and CA 125, have been investigated, but sensitivities are significantly lower than those for CEA and CA19-9 [33].

Reports on the use of imaging in detecting recurrent gastric cancer are few, and are often limited to descriptions of typical findings [35,36]. The ability of imaging to detect recurrence is poor and this has been recognized in the design of trials of chemotherapy. For many cancers, disease-free survival, as documented by imaging, is a

primary endpoint, but in an ongoing trial in gastric cancer, this endpoint has not been used because of poor accuracy [37]. The ability to detect hepatic metastases is probably also overestimated, and has been examined in a recent metaanalysis of trials comparing the accuracy of several imaging methods. When the required specificity was set at greater than 85%, the most sensitive method was 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) with a sensitivity of 90%, followed by magnetic resonance imaging (MRI; 76%), CT (72%), and ultrasonography (US; 55%) [38]. In gastric cancer, the great majority of patients under follow-up will not have hepatic metastases, and even with high specificities, there are likely to be many false-positive results. The ability of CT to primarily diagnose a primary carcinoma of the stomach is not as good as its ability to stage a known cancer, and there is a direct tradeoff between sensitivity and specificity. In one report, when the criterion for diagnosis was a gastric wall thickness of 2 cm or more, sensitivity was only 50% and specificity 88%. When the criterion was reduced to 1 cm, sensitivity was 100%, but specificity dropped to only 36% [39].

As well as inaccuracies in detecting local recurrences and hepatic metastasis, conventional imaging is poor at detecting peritoneal disease, which accounts for around 40% of recurrences. Barium enema has been described as useful in the diagnosis of such recurrence in colorectal cancer [40], and this method has been used at some Japanese institutes to confirm the presence of peritoneal disease suspected clinically (Fig. 1).



**Fig. 1.** Barium enema showing a typical “bellows” appearance caused by peritoneal dissemination

From the previous discussion it can be appreciated that imaging in the search for asymptomatic recurrence is fraught with difficulties, missing many recurrences and producing a number of false-positive results. Imaging is perhaps more useful when a clinical recurrence is suspected, such as in the face of rising tumor markers. In this role, PET can be especially useful in cases where conventional imaging results are equivocal, as it can confirm or refute the presence of recurrence in most cases [41]. Overall, the ability to detect asymptomatic recurrences — despite intensive follow-up — is poor, with the proportion of such recurrence detected varying from only 22% to 45% [22,42].

## Treatment options

### *Surgery*

Peritoneal disease and distant metastases are not amenable to surgery with curative intent. Theoretically, local recurrence, if detected at an early stage, could be amenable to surgery, but this is not borne out in the literature, with only occasional reports of longer-term survival [43,44]. In a study of 197 recurrences, both symptomatic and asymptomatic, 41 surgical procedures resulted in no cures [22].

The treatment of liver metastasis has undergone a revolution. Traditionally seen as indicative of advanced, incurable disease, in colorectal cancer, hepatic resections for metastases are now routine, and 5-year survival rates of 40% are achieved [45,46]. The treatment of liver metastasis from upper gastrointestinal cancers is still seen by most surgeons as futile, but some evidence is now available that challenges this notion. In 1994, Ochiai et al. [47] reported on a retrospective series of 21 patients who had undergone liver resection for synchronous or metachronous gastric cancers, where 4 patients were alive 5 years post-resection. In 1997, Miyazaki et al. [48] reported on 21 similar patients, and although 16 died (mean survival, 5 months), 5 were still alive at the time the paper was submitted, with the two longest survivors having survived for 10 years. In the past 2 years, five small retrospective reports have reported on a total of 102 patients undergoing hepatectomy, with 5-year survivals between 20% and 38% [49–53], suggesting that liver resection could be considered in patients in whom this could result in an R0 resection.

Although the proportion of recurrences that are hepatic is considerable (14% to 33%) [11,19], the proportion of the total number of patients undergoing curative resection who develop hepatic secondaries is small, and even fewer are suitable for resection. Okano et al. [53] reported that, between 1986 and 1999, of 807 patients undergoing surgery for gastric cancer, only 12 cases

(1.5%) of hepatic recurrences were found, and only 6 (0.7%) of these were suitable for resection. Likewise, Sakamoto et al. [50] reported that, of 4730 patients undergoing gastrectomy between 1985 and 2001, 122 (3%) were found to have hepatic recurrence, but only 10 (0.2%) were suitable for resection. Although the number of patients in each series is small, several of the studies reported more favorable survival in patients with single metastatic lesions [48–50,53] and poorer survival where venous or lymphatic invasion was a feature of the original tumor [47,49].

With the possible exception of a few hepatic metastases, the vast majority of recurrences are not curable, and any resection is likely to be palliative. In advanced primary gastric cancer such resections are associated with a high mortality and little survival benefit [54,55]. It is unlikely that patients with recurrence will fare any better, and most surgeons would reserve palliative surgery for the relief of obstructive symptoms.

### *Chemotherapy*

The history of the development of chemotherapy for advanced gastric cancer is one of small phase II studies with promising response rates and large phase III studies demonstrating no improvement in survival [56–60]. Standing out among these negative trials are three RCTs that do demonstrate a significant survival benefit. The first, in 1984, demonstrated a benefit for 5-fluorouracil (5-FU) and adriamycin plus mitomycin C (FAM) [61]. The second, in 1991, with 213 patients, demonstrated a benefit of methotrexate and 5-FU plus adriamycin (FAMTX) compared with FAM [56]. In the third trial, in 1997, epirubicin, cisplatin, and 5-FU (ECF) was shown to be superior to FAMTX [62]. Although these trials are encouraging, they should be taken in context, as the best median survival was in the 1991 trial with FAMTX, and this was only 42 weeks. In a subsequent RCT including FAMTX, it did not fare as well, with a median survival of only 30 weeks and a response rate of only 12% compared with 41% in the earlier trial [58]. Although the improvements in survival reported in these three trials were statistically significant, they were small, and the potential benefit appears in the improvement in 1- and 2-year survivals [61,63].

In many centers, chemotherapy has become the standard of care for advanced and recurrent gastric cancer and it is offered in the hope of improving survival and quality of life. It is not, however, universally seen to be beneficial, and its detractors point out that the number of negative RCTs far exceeds the number of positive trials. In the context of aggressive follow-up to detect asymptomatic disease, there is no evidence that treatment at an earlier stage improves outcomes, and in two studies of intensive follow-up, chemotherapy did not

improve survival in the group with recurrences detected prior to their becoming symptomatic [22,42].

For the alleviation of symptoms, response rates can — and do — translate into lessening symptoms and improved quality of life, but these patients, by their very nature, are not asymptomatic and are not helped by protocols designed to detect asymptomatic disease.

### Results of follow-up

The literature regarding the benefits of intensive follow-up for gastric cancer is scarce. There are no RCTs and most reports are retrospective or observational. Very few report anything other than the detection of recurrences or death as the primary endpoints, and the implication is that recurrence equates to death. We discovered two studies on the efficacy of intensive follow-up, and both reported negatively. In the study by Kodera et al. [22], there were 88 patients detected with asymptomatic disease and 109 who presented symptomatically. Recurrences that were asymptomatic were more likely to be liver or distant metastases. More patients with asymptomatic disease underwent chemotherapy (88% vs 72%) and resection of metastasis (10 vs 5), but neither of these differences was significant. No patients were cured and there was no improvement in overall survival from the time of the original operation [22]. Bohner et al. [42] also found no benefit to intensive follow-up, although in their group, only 15 of the 67 recurrences were detected at an asymptomatic stage. Examining the observational studies, in the review of Sano et al. [20], of 1475 patients with EGC, all 20 patients with recurrence died. In the study of Yoo et al. [18], of 508 patients with recurrences, 48 (9%) underwent further resection, but only 19 (3.7%) were with curative intent. Of the 19, only 5 (1%) remained disease-free at the time of publication, and it is possible that they will suffer further recurrence [18].

### Discussion

All surgeons follow up their patients, and some go to great efforts to detect recurrent disease, with the perceived benefit of increasing their patients' prospects of further curative treatment or at least an extension of life. Efforts at detecting recurrences early are fraught with difficulties. Imaging has relatively low sensitivity and the reports on the sensitivity of tumor markers vary. Even with intensive follow up, most recurrences are not detected until they become symptomatic [22,42]. The evidence that early detection of recurrent disease will lead to improved survival is also lacking. The nature of gastric cancer is that most recurrences are incurable by

surgery at whatever stage they present [11,18], and the survival benefits of chemotherapy are small [58,62,64]. Despite theoretical advantages, there are no reports in the literature demonstrating benefit for earlier delivery of chemotherapy, but there are studies that demonstrate no survival benefit in patients treated for asymptomatic recurrences [22,42].

There are, fortunately, some developments in the treatment of recurrent disease that may make a difference in future. New chemotherapeutic agents such as paclitaxel, CPT-11, and S-1 are yielding higher response rates and these may translate to improved survival. The results of three large ongoing Japanese RCTs of S-1, perhaps the most promising agent, are expected to be reported in 2006. On the surgical front, liver resection might become as acceptable for gastric cancer as it is for colorectal cancer. Between 1.5% and 3% of gastrectomy patients will develop hepatic metastasis, and of these, between 8% and 50% are potentially resectable, with reported 5-year survival rates of between 20% and 38% [50,52,53]. However, the nature of early reports is that they invariably overestimate survival advantages, and until a large prospective study has demonstrated benefit, liver resection cannot be assumed to be a standard form of treatment.

Intensive follow-up has the potential to detect new gastric cancers in the remnant stomach, and these cancers are often amenable to treatment [28–30]. However, after gastrectomy for benign disease, the incidence of second primaries is low, comparable to that of primary gastric cancers [26,29], and at least one nonrandomized trial has demonstrated no benefit from endoscopic surveillance in this group [65].

In two large studies of EGC, the death rates from nongastric cancers were significantly higher than those for recurrent or new gastric cancers [20,21]. The validity of what is effectively screening patients for other cancers is dependent on national priorities. In wealthy countries where population screening is the norm it may be justified, but in less wealthy countries without such programs, follow-up for these reasons might appear inappropriate.

It has been argued that follow-up may benefit patients' psychological wellbeing. While it is true that negative investigations can be reassuring, there is no evidence that complex investigations have any more psychological benefit than simple tests. Patients believe that negative tests mean that they are cancer-free and that the detection of early recurrence, like early detection of their original cancer, will give them a chance of curative treatment. Intensive investigations by physicians reinforce these false beliefs. A patient's psychological wellbeing can be shattered by positive tests. If truly indicative of a recurrence, the knowledge that a cure is not possible leaves a permanent shadow