

with advanced gastric cancer, accurate staging is necessary to decide on preoperative chemotherapy. Recently, the absence of peritoneal deposits at laparoscopy was included in the eligibility criteria for randomized controlled trials of neoadjuvant chemotherapy.

In the present study we examined the role of laparoscopy with peritoneal lavage cytology in accurate preoperative staging, in order to choose the appropriate treatment modalities for patients with locally advanced gastric cancer.

### Patients and methods

Between January 1999 and June 2005, staging laparoscopy was performed in 100 patients with clinical T3 or T4 advanced gastric adenocarcinoma, at the Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital. The patients were newly diagnosed and had had no prior treatment. The eligibility for staging laparoscopy included macroscopic type 4 or type 2 and type 3 with positive metastasis in regional lymph nodes. The diagnostic assessments included barium meal, endoscopy, abdominal ultrasonography, and computed tomography (CT) as appropriate to identify metastases or local infiltration. The disease stage was reported according to the criteria in the second English edition of the *Japanese classification of gastric carcinoma* [10]. The absence or presence of residual tumor after the operation was determined by the R classification, based on International Union Against Cancer (UICC) criteria [11]. Patients who had positive lavage cytology but no macroscopic peritoneal metastasis were regarded as having had an R0 resection. Written informed consent to participate in the study was obtained from all patients. The patients were followed up at our hospital until December 2005, with follow-up durations of 17 to 2202 days (median, 505 days). Any deaths after staging laparoscopy, including deaths from other causes, were included in the survival analysis.

Laparoscopy was performed under general anesthesia as an independent procedure, or immediately before surgery. The patient was positioned as for an open upper abdominal procedure, and the operating table was repositioned according to the intraabdominal region to be inspected. A small (2-cm) laparotomy incision was made, into which was inserted a 12-mm disposable trocar for the flexible laparoscope superior to the umbilicus. The abdomen was insufflated with carbon dioxide until a pressure of 10–12 mmHg was reached. A 3-mm access needle was then inserted in the right upper quadrant, under visual control, for washing cytology. All four quadrants of the peritoneal cavity were thoroughly inspected for evidence of malignant deposits, but biopsy of suspect metastases was not performed. Peritoneal

lavage fluid was taken from the Douglas pouch and/or left subphrenic space.

At the beginning of the study, immediate laparotomy was performed in asymptomatic patients without evidence of peritoneal deposits (P0) after staging laparoscopy. Gastrectomy was performed for those patients who were diagnosed at laparoscopy as having a few peritoneal deposits graded as P1 according to the first English edition of the *Japanese classification of gastric carcinoma* [12]. Starting in 2001, patients eligible for staging laparoscopy underwent neoadjuvant chemotherapy, with a combination of cisplatin along with S-1 (oral fluoropyrimidine agent), given orally, or 5-fluorouracil (Fu), CPT-11 (irinotecan), or paclitaxel given intravenously, with the aim of downstaging the disease after the staging laparoscopy. Patients with extensive peritoneal dissemination, graded as P2–P3 by the *Japanese classification of gastric carcinoma* [12], were referred for systemic chemotherapy unless symptomatic disease (obstruction and bleeding) required palliative gastrectomy.

After the neoadjuvant chemotherapy was completed, conventional examinations were routinely carried out to assess the clinical response. The treatment response was categorized using the response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma [10]. A complete response (CR) was defined as 100% regression of the disease. A partial response (PR) was defined as regression of more than 50% of the tumor and metastatic lymph nodes, as confirmed by barium meal, endoscopy, and CT scans. Progressive disease (PD) was defined as an increase in the tumor mass or metastatic nodes (or both) or the appearance of new lesion(s). Patients not in these groups were considered to have stable disease (no change; NC).

The  $\chi^2$  test, Fisher's exact probability test, and the Mann-Whitney *U*-test were used to evaluate differences in clinicopathologic features. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and statistical differences were analyzed using the log-rank test. A *P* value of less than 0.05 was considered significant.

### Results

#### *Clinicopathologic characteristics of patients*

Staging laparoscopy was performed in 100 patients with T3 or T4 advanced gastric cancer. Laparoscopy was uneventful in all patients, and there were no procedure-related complications. The patients' clinicopathologic characteristics are shown in Table 1. There were 65 men and 35 women, with a median age of 62 years (range, 28–83 years). In 80% of the patients, the tumors were macroscopic type 3 or 4. Histologically, undifferentiated

tumors (poorly differentiated adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and mucinous adenocarcinoma) were predominant (73%). On conventional staging, the tumors were clinical stage II in 42 patients, stage IIIA in 31, stage IIIB in 12, and stage IV in 15.

#### Comparison of conventional and laparoscopic staging

As shown in Table 2, the disease stages were corrected after laparoscopy for 47 of the 100 patients (47%), with downstaging in 3 (3%) and upstaging in 44 (44%). Peritoneal deposits were found in 7 patients with peritoneal dissemination diagnosed by conventional examination. Table 3 presents clinicopathologic factors relevant to unsuspected peritoneal deposits and free cancer cells. An unsuspected peritoneal deposit was found in 21 of

93 patients (22.6%), and unsuspected free cancer cells without deposits were found in 27 of 93 patients (29%). More patients with type 4 tumors than those with type 2 tumors were found to have peritoneal deposits ( $P = 0.02$ ). Patients with type 3 or 4 tumors were more likely to have free cancer cells than those with type 2 tumors ( $P = 0.02$  for type 3 and  $P = 0.001$  for type 4).

#### Treatment after staging laparoscopy

Gastrectomy after staging laparoscopy was performed in 39 patients. At laparoscopy, peritoneal deposits were not found in any of the 39 patients, and free cancer cells were found in 9 patients. At operation, 4 of the 9 patients with positive cytology had peritoneal deposits that had not been discovered at laparoscopy. In 34 patients (87.2%), R0 resection was performed, and positive cytology was found in 7 (20.6%) of the 34 patients with R0 resection. Resection for the remaining 5 pa-

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of 100 patients

Sex, M/F	65/35
Age (years; mean $\pm$ SD)	61.0 $\pm$ 11.9
Cancer location: (U/M/L)	23/38/39
Macroscopic type: (0/1/2/3/4)	0/0/20/29/51
Histology (differentiated/undifferentiated)	27/73
cT, (cT3/cT4)	97/3
cN, (cN0/cN1/cN2/cN3)	46/33/12/9
cH, (cH0/cH1)	99/1
cP, (cP0/cP1)	93/7
cStage, (IA/IB/II/IIIA/IIIB/IV)	0/0/42/31/12/15

U, Upper third of stomach; M, mid-third of stomach; L, lower third of stomach; cT, clinical tumor; cN, clinical lymph node metastasis; cH, clinical liver metastasis; cP, clinical peritoneal disease; cStage, clinical stage

**Table 2.** Comparison of conventional and laparoscopic staging

Conventional staging		Laparoscopic staging				
		IB	II	IIIA	IIIB	IV
II	$n = 42$	3	18	0	0	21
IIIA	$n = 31$	0	0	13	0	18
IIIB	$n = 12$	0	0	0	7	5
IV	$n = 15$	0	0	0	0	15
Correction of disease staging		47/100 (47%)				
Downstaging		3/100 (3%)				
Upstaging		44/100 (44%)				

**Table 3.** Clinicopathologic factors relevant to unsuspected peritoneal metastasis and free cancer cells

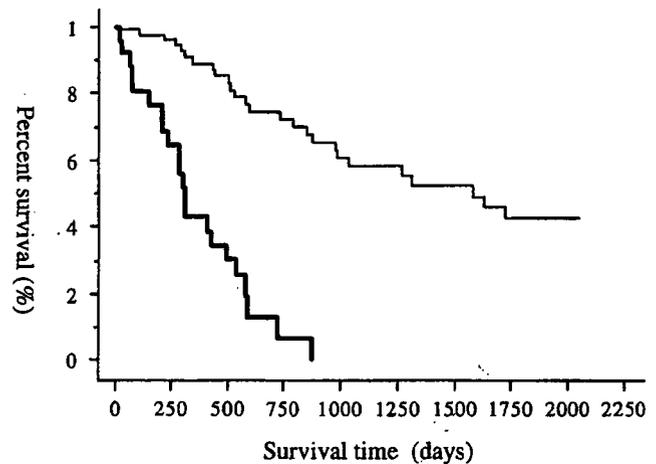
Clinicopathologic factors		Unsuspected peritoneal deposits ( $n = 21$ )	Unsuspected free cancer cells without peritoneal deposits ( $n = 27$ )
<b>Macroscopic type</b>			
2	$n = 20$	1 (5.0%)	0
3	$n = 29$	4 (13.8%)	7 (24.1%)
4	$n = 51$	16 (31.4%)	20 (39.2%)
<b>Cancer location</b>			
U	$n = 23$	7 (30.4%)	4 (17.4%)
M	$n = 38$	9 (23.7%)	13 (34.2%)
L	$n = 39$	5 (12.8%)	10 (25.6%)
<b>Histology</b>			
Differentiated	$n = 27$	6 (22.2%)	5 (18.5%)
Undifferentiated	$n = 73$	15 (20.5%)	22 (30.1%)
<b>Stage before laparoscopy</b>			
II	$n = 42$	8 (19.0%)	13 (31.0%)
IIIA	$n = 31$	7 (22.6%)	12 (38.7%)
IIIB	$n = 12$	4 (33.3%)	1 (8.3%)
IV	$n = 15$	2 (13.3%)	1 (6.7%)

U, Upper third of stomach; M, mid-third of stomach; L, lower third of stomach

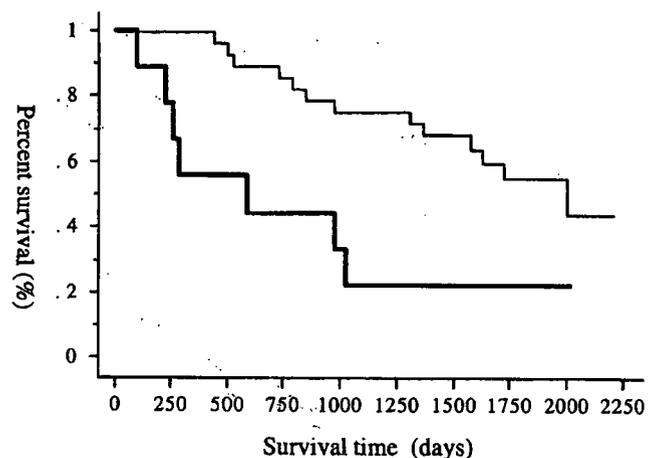
tients was R2. Neoadjuvant chemotherapy after staging laparoscopy was performed in 35 patients. At laparoscopy, peritoneal deposits were found in 2 of these patients, and free cancer cells were found in 18. The clinical response (PR in 13, NC in 18, PD in 4), as determined by conventional methods, did not correspond to operative curability. All 35 patients underwent gastrectomy without a second staging laparoscopy, which resulted in 27 with an R0 resection (77.1%) and 8 with an R2 (22.9%). Positive cytology was found in 1 of the 27 patients that received R0 resection (3.7%). Peritoneal deposits were found in all 8 patients who received an R2 resection. Of the 18 patients with positive cytology at staging laparoscopy, 11 had no free cancer cells at operation. Thus, neoadjuvant chemotherapy induced downstaging of the disease in 11 of 18 patients with positive cytology (61.1%). Of the 26 patients with P2-P3 disease, 4 underwent palliative resection because of pyloric stenosis. Palliative chemotherapy was performed in 22 patients with P2-P3 disease. As a result, 22 of the 100 patients (22.0%) were able to avoid unnecessary laparotomy because of the staging laparoscopy. But 4 of the 22 patients who received chemotherapy required palliative gastrectomy at a later stage due to obstruction and bleeding from the tumor.

#### Patient outcome

The overall 5-year survival rate of the 100 patients was 33.1%. The overall survival of the 74 patients without or with a few peritoneal deposits (P0-P1) was 42.7%, but none of the patients with P2-P3 disease survived for more than 3 years after treatment (Fig. 1). Figure 2 shows the survival curves of the 39 patients who received immediate gastrectomy decided upon according to the washing cytology status at laparoscopy. The 5-year survival rate of patients with positive cytology was significantly worse than that of patients with negative cytology ( $P = 0.01$ ). Of the 9 patients with positive cytology, 6 developed peritoneal carcinomatosis. Of the 27 patients who received curative resection after staging laparoscopy, 10 died of recurrent disease; 4 of these 10 patients had peritoneal carcinomatosis, 3 had hematological recurrence (2 in liver, 1 in bone), 1 had lymph node recurrence, and 2 had combined recurrence (1 in peritoneal dissemination and liver, 1 in lymph node and liver). Of the 28 patients who received neoadjuvant chemotherapy followed by curative resection, 3 died of recurrent disease (2 with recurrence of peritoneal carcinomatosis and 1 with lymph node metastasis at the paraaortic lesion). Four patients that underwent palliative gastrectomy died after a median of 232 days. Of the 22 patients who received palliative chemotherapy, 18 died after a median of 289 days and 4 were alive with disease at 148, 230, 553, and 563 days.



**Fig. 1.** Survival curves for 100 patients with advanced gastric cancer who received staging laparoscopy. The patients were stratified according to the results of the laparoscopic findings. The difference between the curves was significant ( $P < 0.0001$ ). *Thin curve*, P0-P1, patients (without or with a few peritoneal deposits;  $n = 74$ ); *thick curve*, P2-P3, patients (with extensive peritoneal dissemination;  $n = 26$ )



**Fig. 2.** Survival curves for 39 patients who received immediate gastrectomy according to the status of washing cytology at laparoscopy. The difference between the curves was significant ( $P = 0.01$ ). *Thin curve*, cytology-negative ( $n = 30$ ); *thick curve*, cytology-positive ( $n = 9$ )

#### Discussion

Laparoscopy has the potential to fulfill two roles in patients with advanced gastric cancers: (1) avoiding an unnecessary laparotomy in patients with incurable metastatic diseases and (2) staging patients for preoperative treatments.

Peritoneal dissemination is the most common pattern of metastasis in patients with incurable neoplastic diseases [2]. Peritoneal metastasis is usually not detected by conventional techniques, but surgical laparoscopy

offers high accuracy for detecting small intraabdominal metastases [13]. Many laparoscopic studies of patients with gastric cancer have shown that conventional examinations failed to detect peritoneal seeding in about 13% to 37% of patients [13–16]. Among the 100 patients enrolled in the present study, 21 (21%) were found to have unsuspected peritoneal metastasis (a finding which is compatible with the above reports), and these patients were able to avoid unnecessary laparotomy because of the staging laparoscopy.

Early detection of peritoneal dissemination by the cytological examination of peritoneal lavage fluid has been established in Japan [2, 3]. The intraoperative cytological examination of peritoneal lavage fluid is important for predicting survival and peritoneal recurrence in patients with gastric cancer. Recently the prognostic value of positive cytology findings was confirmed also in the West [4]. During staging laparoscopy, cytology of peritoneal lavage fluid is easily performed. But the usefulness of cytology during laparoscopy for gastrointestinal malignancies has been a subject of debate in the literature [5,6]. Van Dijkum et al. [5] maintained that cytology of peritoneal lavage fluid should no longer be performed during the laparoscopic staging of gastrointestinal malignancies, because it offered little benefit. However, in their study, patients with gastric cancers were excluded. Sotiropoulos et al. [6] found that cytology during laparoscopy gave no additional information compared to laparoscopic findings alone. In our study, 27 of 93 patients (29%) were found to have unsuspected positive cytology without malignant deposits. In 39 patients who received immediate gastrectomy, the survival rate of the patients with positive cytology was significantly worse than the survival rate of those with negative cytology. Also, peritoneal deposits that had not been discovered at laparoscopy were found in 4 patients with positive cytology. These findings reveal that conducting cytology of peritoneal lavage fluid at laparoscopy could be beneficial and could make up for the false-negative results of laparoscopy.

Accurate staging by laparoscopy is necessary in patients with advanced gastric cancers, to assess the benefits of preoperative neoadjuvant chemotherapy. In the past decade, neoadjuvant chemotherapy has attracted interest as a promising treatment strategy [7–9]. Although neoadjuvant chemotherapy has not significantly improved the prognosis for patients with potentially resectable gastric cancers, promising results have come from studies dealing with patients who had surgically staged unresectable cancer. Several studies showed that preoperative chemotherapy induced downstaging of the disease and resulted in a higher curative resection rate for surgically staged unresectable cancer. In the present study, 11 of 18 patients with positive cytology at staging laparoscopy revealed no free cancer cells or downstag-

ing at operation. If peritoneal lavage cytology had not been performed at laparoscopy, these patients might have been included in the category of those without negative cytology before treatment. The significance of this change is not clear, but the patients with positive cytology before treatment could have far more advanced diseases relative to those with negative cytology.

The role of a second staging laparoscopy after neoadjuvant chemotherapy is unclear. Conventional imaging examinations have been routinely performed to assess the clinical response to the therapy, but these examinations have not been useful for diagnosing peritoneal metastasis. However, laparoscopy is more invasive and expensive than the conventional examinations. Yano et al. [17] reported that a second staging laparoscopy could accurately assess the response to neoadjuvant chemotherapy to aid in decisions on salvage surgery, especially in patients in whom peritoneal metastasis was the only reason for noncurability. In our study, a second staging laparoscopy was not performed. In 8 of the 35 patients who received neoadjuvant chemotherapy, the resection was R2. Thus, a second staging laparoscopy could be valuable for these patients to aid in decisions on gastrectomy. The role of a second staging laparoscopy in patients after adjuvant chemotherapy should be examined to determine whether the procedure has additional value for these patients.

In conclusion, staging laparoscopy is a safe, effective tool for diagnosing locally advanced gastric cancer. It can increase the curative resection rate and decrease unnecessary laparotomies in patients with advanced gastric cancer by detecting previously unsuspected peritoneal metastasis. Moreover, cytology of peritoneal lavage fluid at laparoscopy should be done in patients receiving neoadjuvant chemotherapy, as this cytology could be beneficial for these patients.

## References

1. Stell DA, Carter CR, Stewart I, Anderson JR. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:1260–2.
2. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:436–9.
3. Koderä Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, et al. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999;72:60–5.
4. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJH. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:1672–4.
5. van Dijkum EJM, Sturm PD, de Wit LT, Offerhaus J, Obertop H, Gouma DJ. Cytology of peritoneal lavage performed during

- staging laparoscopy for gastrointestinal malignancies: is it useful? *Ann Surg* 1998;228:728-33.
6. Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Lang H, Treckmann J, Brokalaki EI, Pottgen C, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer. *Eur J Med Res* 2005;10:88-91.
  7. Wilke H, Preusser P, Flink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1989;7:1318-26.
  8. Lowy Am, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999;229:303-8.
  9. Nashimoto A, Yabusaki H, Tanaka O, Sasaki J, Akiyama N. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer with non-curative factors: a phase II study with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin. *Gastric Cancer* 1999;2:57-63.
  10. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
  11. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors. 6<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
  12. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. Tokyo: Kanehara; 1995.
  13. Burke, EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997; 225:262-7.
  14. Possik RA, Franco EL Pires DR, Wohnrath DR, Ferreira EB. Sensitivity, specificity and predictive value of laparoscopy for the staging of gastric cancer and the detection of liver metastases. *Cancer* 1986;58:1-6.
  15. Kriplani RA, Kapur BM. Laparoscopy for preoperative staging and assessment of operability in gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1991;37:441-3.
  16. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996;119:611-4.
  17. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Inoue M, Sekimoto M, Doki Y, et al. Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1130-6.

# 胃癌治療の新しいエビデンスを求めて－臨床試験の取り組み－ JCOGでの取り組みと現状

吉川 貴己 笹子 三津留 佐野 武

## 胃癌治療の新しいエビデンスを求めて—臨床試験の取り組み—

# JCOG での取り組みと現状

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) - Activity and current status -

吉川 貴己  
YOSHIKAWA Takaki

笹子 三津留\*\*  
SASAKO Mitsuru

佐野 武\*  
SANO Takeshi

研究者集団，支援機構，監視機構が存在する JCOG は，科学的/倫理的な臨床試験を遂行し Evidence を創出している。拡大手術の Phase III (9501, 9502) によって標準 D2 手術が確立した。術後化療 Phase III (8801, 9206-1, 9206-2) での Negative results から示唆された情報は ACTS-GC の「有効中止」に結実した。さらなる Evidence を創出すべく，手術，集学的治療の臨床試験に取り組んでいる。

## I. JCOG の機構と JCOG 胃癌外科グループ

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は各種固形腫瘍に対する標準治療の確立を目的に設立された多施設共同臨床試験グループである。標準治療確立のための Evidence 創出に必須な科学的/倫理的な臨床試験を遂行するために，JCOG は，組織を整備してきた。

臨床試験に必要な組織は，診療と研究を行う臨床研究者集団，データ管理や統計解析を行う研究者支援機構，試験の審査や効果/安全性の評価とデータの品質保証を行う第三者的監視機構である。JCOG における臨床研究者集団は13の臓器/治療別研究グループとして存在し，この中に胃がん外科グループが所属する。研究者支援機構はデータセンターが担当する。第三者的監視機構として，意思決定を行う運営委員会のもと，プロトコ

ール審査委員会，効果/安全性評価委員会，施設監査を行う監査委員会などが存在する。研究者集団，支援機構，監視機構が独立して存在することで，科学的で倫理的な臨床試験が遂行できる。

外科の臨床試験では，手術の品質管理が重要となる。当グループは，3回/年の全体会議を行い，研究者が手術ビデオを供覧し手技について議論する。さらに，個々の臨床試験では，手術時間，出血量，合併症，郭清リンパ節個数などの客観的指標が取り入れられている。原資料は第三者的監視機構により check される。

これまでに取り組んできた試験と現在進行中/計画中の試験につき解説する。

## II. 術後補助化学療法の臨床試験 (表 1)

### 1. JCOG8801<sup>1)</sup>

sT1N+/T2 を対象として，手術単独群を対照

神奈川県立がんセンター消化器外科 \*国立がんセンター中央病院 \*\*同副院長

Key words : JCOG / clinical trial / gastric cancer / surgery / adjuvant chemotherapy

表1 JCOGにおける術後補助化学療法のPhase III臨床試験

試験名 期間	対象	対照治療 (C)	試験治療 (T)	仮説	予定症例 登録症例	結果
8801 88-92	sT1N+ sT2	手術単独	MMC/5-FU UFT	C : 5y 70% T : 5y 80% (HR=0.67)	508 579	C : 5y 82.9% T : 5y 85.8% N.S.
9206-1 93-94	sT1N1-2 sT2N0-2	手術単独	MMC/5FU/Ara-C 経口FU	C : 5y 70% T : 5y 85% (HR=0.5)	220 252	C : 5y 86.1% T : 5y 91.2% P=0.13
9206-2 93-98	sT3-4CY0	手術単独	CDDPip 5FU/CDDP UFT	C : 5y 40% T : 5y 55% (HR=0.75)	280 268	C : 5y 60.9% T : 5y 62.0% N.S.

とし、MF+UFTによる術後化療の優越性を検証する試験である。全生存期間をPrimary endpointとし、化療群でハザード比0.67(5年生存率70%→80%)の生存率改善効果を、片側検定 alpha error = 0.05, beta error = 0.2で検証する。必要症例数は508例となった。化療群では、MMC (1.4 mg/m<sup>2</sup>, 1回/3週間)+5FU (166.7 mg/m<sup>2</sup>, 2回/3週間)を行った後に、UFT 300 mg 連日で18ヵ月間行う。

1988~1992年に579例が登録された。5年生存率(5生)は、単独群82.9%, 化療群85.8%と有意差を認めなかった。層別解析では、T1-単独群94.9%, T1-化療群92.0%に対し、T2-単独群76.9%, T2-化療群83.0%であった。

以上より、T1の予後は手術単独で十分に良好であり補助化療は必要ないこと、T2に対し補助化療が有効か今後の試験の対象とすべきことが示された。

## 2. JCOG9206-1<sup>2)</sup>

sT1N1-2/T2N0-2を対象として、手術単独群を対照とし、MF+経口FUによる術後化療の優越性を検証する試験である。無再発生存期間(RFS)をPrimary endpointとし、化療群でハザード比0.5(5年無再発生存率=5y-RFS: 70%→85%)の改善効果を、両側検定 alpha error = 0.05, beta error = 0.2で検証する。必要症例数は220例となった。化療群では、MMC 1.33 mg/m<sup>2</sup>, FU 166.7 mg/m<sup>2</sup>, Ara-C 13.3 mg/m<sup>2</sup>, 2回/週を術

後3週間施行後、経口FU 134 mg/m<sup>2</sup>を18ヵ月間内服する。

1993年1月~1994年12月に252例が登録された。5y-RFSは、単独群83.7%, 化療群88.8%と化療群で良好であったが有意差を認めなかった(p=0.14)。5生も同様に、単独群86.1%, 化療群91.2%と化療群で良好であったが有意差を認めなかった(p=0.13)。層別解析では、sT1-2やpN0症例の予後が90%程度ときわめて良好であった。本試験では化療群で良好な成績であったが、ハザード比0.63>0.50と差を証明できなかった。今から考えれば、あまりにも欲張ったハザード比の見直しを行い、症例数を増加させて、もう少し少ない差でも検出するという議論を行うべきであったが、その当時の研究者達の知識や経験ではこのような改変を科学的な保証を崩さずに行うすべを持っていなかったのが実情である。

## 3. JCOG9206-2<sup>3)</sup>

sT3-4CY0を対象として、手術単独群を対照としCDDPip+5-FU+CDDP(FP)+UFTによる術後化療の優越性を検証する試験である。全生存期間をPrimary endpointとし、化療群でハザード比0.75(5生: 40%→55%)の改善効果を両側検定 alpha error = 0.05, beta error = 0.2で検証する。必要症例数は280例となった。化療群では、術中にCDDP 70 mg/m<sup>2</sup>をip投与、術後14日目よりFU 700 mg/m<sup>2</sup>/day, CDDP 70 mg/m<sup>2</sup>/dayを3日間投与、術後4日目よりUFT 267 mg/m<sup>2</sup>を

12ヵ月間内服する化学療法を行う。

1993年1月～1998年3月に268例が登録された。5生は、単独群60.9%、化療群62.0%と差を認めなかった( $p=0.99$ )。5y-RFSも同様に、単独群55.6%、化療群57.5%と差を認めなかった( $p=1.01$ )。

以上より、本レジメンはT3-4胃癌に対して有効ではないと結論づけられた。当時としては、進行・再発胃癌に対して有効な薬剤が用いられ、期待されたが、逆にコンプライアンスの低さが問題となった。

#### 4. JCOG9701

肉眼的根治切除可能なsP0CY1/P1-2を対象として、手術単独群を対照とし、CDDPip + 5FUdivによる術後補助化療の優越性を検証するPhase III試験である。1997年から2年間に、10例が登録されたのみで登録中止となった。本試験が失敗した理由として、①予後がきわめて不良な対象に手術単独群を置いたことで主治医のMotivationが上がらなかった、②術前診断での適格症例に苦勞して同意を得ても、術中適格となるのは約10～20%にという効率の悪さ、があげられる。臨床試験の成功にはMotivationと効率が重要であることが示唆された。

### III. 手術の臨床試験(表2)

#### 1. JCOG9501<sup>4)</sup>

根治切除可能なsT2-4N0-2CY0を対象として、D2を対照とし、D2+#16郭清(D3)の優越性を検

証する試験である。全生存期間をPrimary endpointとし、D3群でハザード比0.84(5生:50%→58%)の改善効果を、両側検定 $\alpha$  error = 0.05,  $\beta$  error = 0.25で検証する。必要症例数は520例となった。

1995年6月～2001年4月に合計523例(D2群263例、D3群260例)が登録された。周術期死亡を両群に1例(0.8%)ずつ認めた。合併症は、D2群20.9%、D3群28.1%とD3群で多い傾向にあった( $p=0.067$ )。手術時間、出血量と輸血の有無で両群に有意差を認めた<sup>4)</sup>。Primary endpointである生存期間は、両群でまったく差を認めず、5生はD2群69.2%、D3群70.3%であった( $p=0.57$ , HR=1.03)<sup>5)</sup>。

以上より、D2に比しリスクの高いD3は、標準治療として推奨されないことが示された。

#### 2. JCOG9502<sup>6)</sup>

3 cm以内の食道浸潤T2-4胃癌を対象とし、開腹経裂孔アプローチ(Transhiatal approach, TH群)に対して、左開胸開腹アプローチ(Left thoraco-abdominal approach, LTA群)の優越性を検証するPhase III試験である。TH群では、開腹経裂孔アプローチによる胃全摘、腹部D2+16a2lat郭清、および、経裂孔的に無理なく郭清できる下部食道周囲の縦隔リンパ節郭清を行った。一方、LTA群では、左開胸開腹アプローチによる胃全摘、腹部D2+16a2lat郭清、および下肺静脈までの下縦隔郭清を行った。全生存期間をPrimary endpointとし、LTA群での10.5%の生存率改善効果を片側検定 $\alpha$  error = 0.05,

表2 JCOGにおける手術のPhase III臨床試験

試験名 期間	対象	対照治療 (C)	試験治療 (T)	仮説	予定症例 登録症例	結果
9501 95-01	sT2ss-4 N0-2CY0	D2	D2 +#16郭清	C: 5y 50% T: 5y 58% (HR=0.84)	520 523	C: 5y 69.2% T: 5y 70.3% N.S.
9502 95-03	食道浸潤 3 cm まで sT2-	開腹	左開胸開腹	Cに比し Tで5y: +10.5%	302→250 165	C: 5y 52.3% T: 5y 37.9% (中間解析)

beta error = 0.2で検証する。必要症例数302例、4年間の登録期間を予定したが、登録が進まず、8年後に改訂された。片側検定 alpha error = 0.1, beta error = 0.2と設定し直し、必要症例数250例で12年間の登録期間を見込み直した。

1995年7月～2003年10月、両群165例が登録された段階の中間解析で、5生はTH群53.4%, LTA群38.9%であった。このまま登録を続けた場合に、LTA群がTH群を有意に上回る可能性はきわめて低い(3.65%)ことが統計学的に明らかとなり、本臨床試験は無効中止となった。Updateされた生存解析では、TH群(n=82)の5生は52.3%, LTA群(n=85)の5生は37.9%であった。TH群に対するLTA群のハザード比は1.36(0.89-2.08, p=0.92)であった。

在院死は、LTA群4%, TH群0%, 合併症発生割合はLTA群49%, TH群34%といずれもLTA群で高かった。侵襲が大きくリスクの高いLTAは、5生で10.5%上回ることで有効な治療と判断される試験であったが、結果は、リスクは高いが生存率で設定を上回る可能性がほとんどない治療法であることが明らかとなった。

以上より、3 cm 以内の食道浸潤胃癌に対して、左開胸開腹アプローチは推奨されないことが示された。

#### IV. 術前補助化学療法の臨床試験(表3)

##### 1. JCOG0001<sup>7)</sup>

POHOMOだが根治切除を行っても予後不良な#16転移、および根治切除を行うことが困難なBulky massを形成するN2の予後はきわめて不良であり、Historical controlの3生は10%程度

しかない。これらを対象とし、CPT-11+CDDPによる術前補助化学療法を行うことで、3生の期待値25%と閾値15%を得られるか、治療関連死亡(TRD)の点推定値が5%を下回るか、を評価するPhase II試験である。60例の登録を予定したが、55例の登録段階で3例のTRDを認めたことから、TRD=5.5%>5%となり登録中止となった。一方、登録55例の3生は27%、3生の95%CI下限は15.2%であった。

以上より、本治療法は、有効であるが、毒性が強くTRDを起こさないような症例選択と管理が重要であると結論づけられた。

##### 2. JCOG0002-DI

根治切除可能な4型胃癌を対象とし、Historical controlに対してS1による術前化学療法の有効性と安全性を評価するPhase II試験である。生存においては歴史的対照群を上回ることはなく、4型胃癌に対するTS-1単剤による術前化学療法は無効であった。最終結果を論文報告予定である。

##### 3. JCOG0210

POHOMOの4型/巨大3型胃癌を対象とし、Historical controlに対してS1+CDDPによる術前化学療法の有効性と安全性を評価するPhase II試験である。本試験の特徴は、術前化学療法の完遂+根治切除の達成率をprimary endpointにしたfeasibility studyであるという点である。このendpointは、仮説をクリアし、その後同じ対象に対して、同じレジメンで手術単独を対照群とした第III相試験を開始した(JCOG0501)。登録と予定観察が終了し、

表3 JCOGにおける術前補助化学療法のPhase II臨床試験

試験名 期間	対象	試験治療 (T)	仮説	予定症例 登録症例	結果
0001 00-03	cN3(#16) Bulky-N2	CPT11+ CDDP	T : 3y 15~25% TRD 点推定値 ≤5%	60 55(登録中止)	T : 3y 27% (95%CI : 15~39%) TRD : 5.5% (3/55)

Secondary endpointである遠隔成績も近々米国臨床腫瘍学会で報告予定である。

## V. 現在、進行中の臨床試験

### 1. JCOG0110<sup>8)</sup>

根治切除可能な胃上部進行胃癌を対象として、脾臓摘出を伴う D2 胃全摘術(対照群)と脾臓温存 D2 手術を比較する。全生存期間を Primary endpoint とし、対照群の 5 生が 65~70% に対して、試験治療群で 5% 以上劣らないことを検証する非劣性デザインの Phase III 試験である。脾臓摘出は、D2 胃全摘術における合併症発症の危険因子である。脾臓を温存することで、合併症発症は減少すると予測されるが、郭清が犠牲になることで生存率が犠牲になるのか否か、世界中から注目されている。

### 2. JCOG0302

センチネルリンパ節理論を応用することで、早期胃癌の局所切除を行うことが妥当であるかを評価する妥当性試験である。

### 3. JCOG0405

JCOG0001の後継試験として計画された。術前化学療法として CPT-11+CDDP よりも安全性が高いと考えられる TS-1+CDDP を用いている。POH0M0CY0 の N3 転移または Bulky N2 転移症例を対象とし、術前化学療法の有効性と安全性を評価する Phase II 試験である。

### 4. JCOG0501

POH0M0CY0 の 4 型/巨大 3 型胃癌を対象とし、手術単独群に対する S1+CDDP による術前補助化学療法の優越性を検証する Phase III 試験である。16 例を登録した時点で、ACTS-GC の有効中止が報じられ、本試験はいったん登録を中止

し、現在両群に TS-1 による術後補助化学療法を加えるデザインに変更して、再開を予定している。

## VI. 現在、計画されている臨床試験

腹膜転移や肝転移を伴う Stage 4 を対象として減量手術の優越性を検証する Phase III、および早期胃癌に対する腹腔鏡手術の忍容性と安全性を評価する Phase II 試験が計画されている。

### まとめ

以上のように、JCOG 胃癌外科グループでは、科学的/倫理的で Social value / Scientific value の高い臨床試験を行うことで、Evidence を創出してきた。拡大手術の有効性を検証した Phase III (9501, 9502) によって、拡大手術は否定され D2 標準術式が確立した。本試験結果は、本邦の胃癌外科医の高い技術力と優れた治療成績を世界に知らしめる結果となった。手術の限界が示されたという点でも意義深く、今後のさらなる治療成績の向上には、化学療法を取り入れた集学的治療が不可欠となった。また、現在の標準手術である D2 が Over surgery であるのか否か、脾温存 D2 手術の非劣性試験の結果も世界から注目されている。

術後補助化学療法の Phase III (8801, 9206-1, 9206-2) では有効性を証明することはできなかった。しかしながら、Negative results から示唆された情報は、その後の NSAS-GC (T2N+ に対する術後 UFT 補助化学療法の Phase III) へと引き継がれ、ACTS-GC (Stage II/III に対する術後 S-1 補助化学療法の Phase III) での「有効中止」に結実した。

現在、さらなる Evidence を創出すべく、手術、集学的治療の臨床試験に取り組んでいる。

文 献

- 1) Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al : Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer : a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 354 : 273-277, 1999.
- 2) Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al : Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer : Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 21 : 2282-2287, 2003.
- 3) Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al : No survival benefit with adjuvant chemotherapy for serosa-positive gastric cancer : Randomized trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer. *Japan Clinical Oncology Group 9206-2. 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium (Abstract).*
- 4) Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al : Gastric cancer surgery : morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 22 : 2767-2773, 2004.
- 5) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al : Randomized phase III trial of standard D2 versus D2 + para-aortic lymph node (PAN) dissection for clinically M0 advanced gastric cancer : JCOG9501. 2006 ASCO Annual Meeting (Abstract).
- 6) 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* 93 : 1526-1529, 2006.
- 7) Yoshikawa T, Sasako M, Sano T, et al : A phase II study of preoperative chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by gastrectomy with D3 dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis - Final results of JCOG0001. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium (Abstract).
- 8) Sano T, Yamamoto S, Sasako M, et al : Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma : Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol* 32 : 363-364, 2002.

## 胃癌に対する術前補助化学療法

Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer



岩崎 善毅

Yoshiaki IWASAKI

東京都立駒込病院外科

◎高度のリンパ節転移を有する進行胃癌や大型3型、4型胃癌は、たとえ手術が可能であったとしても予後不良である。これらの胃癌に対する有望な治療戦略として術前補助化学療法が注目されている。術前補助化学療法のメリットは、術後補助化学療法に比較して高い compliance が期待でき、切除標本の治療効果を病理組織学的に判定することで薬剤の感受性を確認できる点などである。一方、効果がなかった場合に手術が遅れ、本来可能であった根治術ができなくなることがある点、手術に先行して化学療法を行うことで術後の合併症が増加する可能性などのデメリットが考えられる。現在、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group : JCOG)では、TS-1+CDDP 療法を用いた第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験が進行中である。



**Key Word** 進行胃癌、術前補助化学療法、TS-1+CDDP療法、臨床試験

わが国における胃癌の年間新規発生数は10.4万人で悪性腫瘍の第一位を占める<sup>1)</sup>。しかし、診断技術の進歩により早期胃癌が相対的に増加したことと進行胃癌の治療成績が向上したことなどの理由により、全体での5年生存率は70%以上に上昇している<sup>2)</sup>。一方、高度のリンパ節転移を有する進行胃癌や、診断時には胃壁全体に浸潤していることの多い大型3型、4型胃癌は、たとえ手術が可能であったとしても予後不良であり、これらの胃癌に対する標準的治療は確立されていないのが現状である。これら手術療法のみでは難治性の予後不良群に対して、補助化学療法の開発によって予後の大幅な向上をめざすあらたな治療戦略が必要である。

### 高度リンパ節転移を有する胃癌

高度リンパ節転移には、第3群リンパ節である大動脈周囲リンパ節の肉眼的な転移と、腹腔動脈を取り巻く2群リンパ節が一塊となって腫瘤を形成するもの(bulky N2)の2つがある。このような

病態においては遠隔転移がない症例で、たとえリンパ節郭清範囲を広げた拡大手術を行い、肉眼的に病変を完全切除したとしても予後が不良である。この要因としては、手術範囲より遠隔に微小転移を伴っていることが多いこと、拡大手術後に高率に発生する合併症により切除直後あるいは術後早期の補助化学療法が行われていない点などが考えられている<sup>3)</sup>。いずれの予後も不良で、3年生存率はほぼ5~10%程度である<sup>4,5)</sup>。

### 大型3型、4型胃癌

笹子ら<sup>6)</sup>によると、3型胃癌の予後は直径が大きくなるにつれて不良となり、5年生存率は病理組織学的腫瘍径が4~8cmで37.0%、8~12cmで20.3%、12cmを超えると0%であり、4型胃癌のそれぞれ11.2%、14.0%、6.4%と比較すると病理組織学的腫瘍径が10cmを越える大型3型胃癌ではむしろ4型胃癌よりも予後が不良であった。都立駒込病院における根治切除が施行された直径8cm以上の3型胃癌と4型胃癌の5年生存率

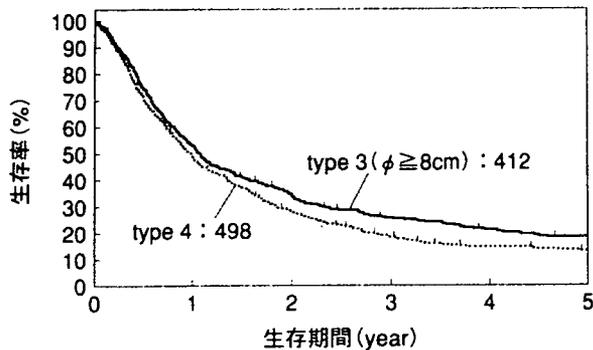


図 1 直径8 cm以上の大型3型胃癌と4型胃癌の予後 (都立駒込病院, 1976~2004)  
5年生存率は, type 3: 18.2%, type 4: 12.6%.

(図 1)はそれぞれ 18.2%, 12.6%であり, ほぼ同等であった。また, 大型3型胃癌および4型胃癌は罹患者が比較的若い年齢層に多い, 組織型では低分化型腺癌が多い, 進展形式では腹膜播種が多い, など共通性が多く生物学的に類縁の疾患であると考えられる。

### 術前補助化学療法

近年, 胃癌の再発の高危険群に対しては術前に十分な化学療法を施行することで, 再発の原因となる微小転移巣の増殖を防ぐ可能性が報告されており<sup>7,8)</sup>, 延命効果の観点からも有望と期待される。また, 術後補助化学療法では手術の合併症や術後の全身状態などにより, 化学療法開始が大幅に遅れることによって化学療法が施行できない場合があるが, それに比べ術前補助化学療法では高い compliance が期待できる。さらに, 切除標本の病理組織学的検討により治療効果を判定することで薬剤の感受性を確認できるなどのメリットが考えられる。一方, デメリットとしては術前補助化学療法の効果がなかった場合に手術が遅れ, 本来可能であった根治術ができなくなる可能性がある点, 手術に先行して化学療法を行うことで術後の合併症が増加する可能性などが考えられる。

化学療法レジメンに関しては近年, 胃癌に対する化学療法は新規抗癌剤の導入, biochemical modulation に基づく合理的な抗癌剤の組合せにより, 50%を超える奏効率を示す投与方法も珍しくなくなってきた。とくに TS-1 は胃癌に適応を有する既承認薬のなかではもっとも強力な薬剤と位置

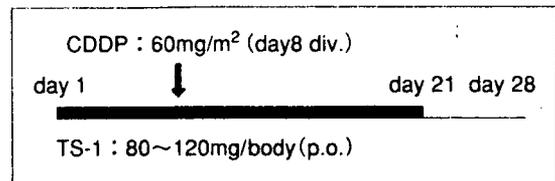


図 2 TS-1+CDDP療法

づけることができる<sup>9)</sup>。一方, CDDP は 5-FU に匹敵する広域な抗腫瘍スペクトラムを有する各種固形腫瘍の併用療法の中心的薬剤であり, 近年, 臨床的に 5-FU 系抗癌剤との併用により優れた抗腫瘍効果が報告されている<sup>10)</sup>。Ohtsu ら<sup>11)</sup>は, TS-1 と CDDP の併用療法について第 I, II 相試験の結果を示し, TS-1 80 mg/m<sup>2</sup>/day の固定用量に対して CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>が推奨用量であること, 76%の奏効割合と 349 日の生存期間中央値を報告し, 現時点でもっとも有望なレジメンと判断される(図 2)。有害事象に関しては TS-1+CDDP による grade 3, 4 の好中球減少は 15%と少なかった。

一方, CPT-11(塩酸イリノテカン)はわが国で開発された新規抗癌剤で, DNA topoisomerase I 阻害という新しい作用機序を有する。胃癌に対する CPT-11 の単剤の効果は初回治療例で 21.4%, 非初回治療例で 16.1%であった。CDDP との併用化学療法では CPT-11 70 mg/m<sup>2</sup>の 2 週ごとの投与に加えて CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>の 4 週ごとの投与が推奨された(図 3)。44 例を対象とした第 II 相試験では奏効率は 48%で, 生存期間中央値は 272 日であった。有害事象としては grade 4 の好中球減少が 57%に, grade 3, 4 の下痢が 20%に認められたものの, 治療関連死亡は経験されなかった<sup>12)</sup>。

以上の結果から, TS-1+CDDP 療法および CPT-11+CDDP 療法は高い有効性と同時に安全性が期待され, 術前補助化学療法にもっとも適したレジメンと考えられる。術前のコース数については術前補助化学療法自体が確立されていない現在, あまり長期間は望ましくない。胃癌では多くの化学療法の PR 確認までのコース数が 2 コースであることから, 現時点では 2~3 コースが適切と考えられる。

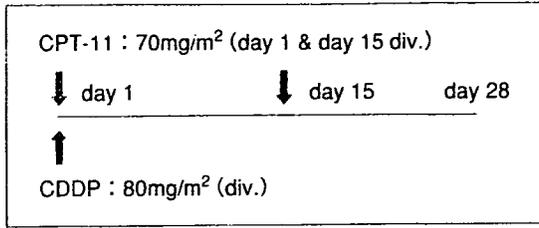


図 3 CPT-11+CDDP療法

### 現在進行中のJCOG臨床試験

新しい治療戦略として期待される術前補助化学療法であるが、現時点では安全性・有効性ともに確立したものでなく、これらを臨床試験で証明する必要がある。この目的で、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group : JCOG)は高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する CPT-11+CDDP の術前補助化学療法を行った多施設共同研究臨床試験(第Ⅱ相試験)として、JCOG 0001 を計画・実施した(図 4)。55 例の登録時点で安全性の問題(3 例の治療関連死)により試験は中止されたが、奏効率は 47% で、33% に grade 4 の好中球減少が認められた。現時点では安全性に問題が

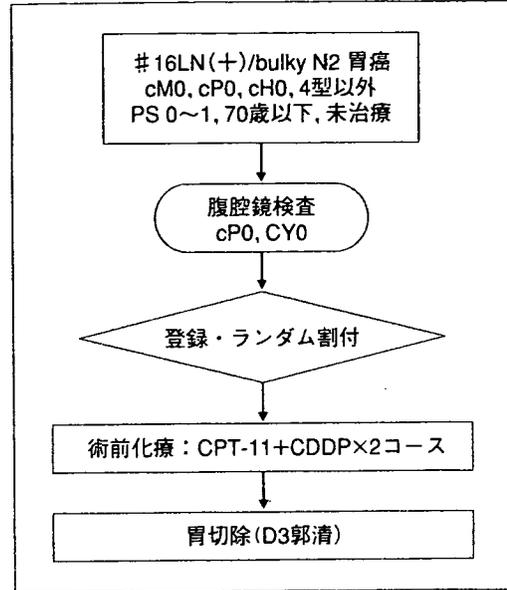


図 4 JCOG 0001(第Ⅱ相試験)

あり、CPT-11+CDDP による術前補助化学療法が本対象に対して有用であるとの結果は得られていない<sup>13)</sup>。したがって、同対象に対して CPT-11+CDDP よりも高い有効性と安全性が期待される TS-1+CDDP による術前補助化学療法をレジメ

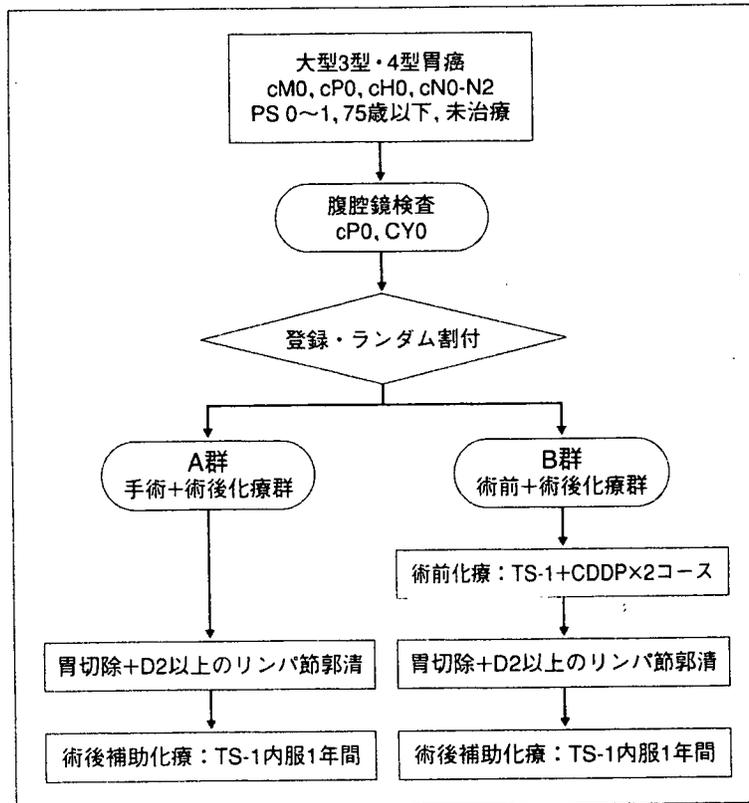


図 5 JCOG 0501(第Ⅲ相試験)

ンとして採用し、第Ⅱ相試験としてJCOG 0405 を実施中である。

一方、臨床的に根治切除可能と診断される大型3型胃癌、4型胃癌に対してTS-1+CDDPの術前補助化学療法を行った第Ⅱ相試験としてJCOG 0210を実施した。その結果、全50登録例中35例(70%)で治療完遂が得られた。さらに、術後早期合併症に関しても重篤な合併症は認められなかった<sup>14)</sup>。以上より同療法の標準治療である手術単独群に対する有効性を証明する第Ⅲ相試験がJCOG 0501として2005年10月より施行されたが、2006年7月、stageⅡ(T1を除く)、ⅢA、ⅢB胃癌を対象とし、手術単独群をコントロール群とした術後TS-1補助化学療法の第Ⅲ相試験であるACTS-GC(Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer)の中間解析で有効中止が決定された<sup>15)</sup>。この結果をもって、stageⅡ(T1を除く)、ⅢA、ⅢB胃癌に対する標準治療は、手術単独から手術+術後TS-1補助化学療法にその座を譲ることになった。以上の経緯より両群のプロトコル治療にTS-1術後補助化学療法を加えるよう改訂を行い、現在登録中である(図5)。

## おわりに

根治切除が得られても予後不良な高度進行胃癌に対する有望な治療戦略として、TS-1+CDDPによる術前補助化学療法について述べた。現在、臨床試験が進行中であり、その結果が注目される。

## 文献/URL

- 1) 厚生労働省統計データベースシステム・厚生統要覧。  
<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/data13/1-35.htm>
- 2) 日本胃癌学会(編):胃癌治療ガイドライン, 医師用, 2004年4月改訂第2版。金原出版, 2004。
- 3) Maehra, Y. et al.: Adjuvant chemotherapy enhances

long-term survival of patients with advanced gastric cancer following curative resection. *J. Surg. Oncol.*, **45**: 169-172, 1990.

- 4) 太田恵一朗・他:進行胃癌に対する腹部大動脈リンパ節郭清の功罪。日本消化器外科学会雑誌, **28**: 918-922, 1995。
- 5) 高島 健・他:TS-1による術前補助化学療法が奏効した Bulky N2 転移胃癌の1例。癌と化学療法, **31**(6): 935-937, 2004。
- 6) 笹子三津留・他:胃癌における術前補助化学療法をどう評価するか—適応の選択と治験の設定について。消化器外科, **15**: 159-167, 1992。
- 7) Frei, E. et al.: Clinical and scientific considerations in preoperative(neoadjuvant) chemotherapy. *Recent Results Cancer Res.*, **103**: 1-5, 1986。
- 8) Fisher, B. et al.: Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production of and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res.*, **49**: 2002-2004, 1989。
- 9) Koizumi, W. et al.: Phase II study of S-1, a new oral derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology*, **58**: 191-197, 2000。
- 10) Sugimachi, K. et al.: An early phase II study of oral S-1, a new developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology*, **57**: 202-210, 1999。
- 11) Ohtsu, A. et al.: A phase I / II study of S-1 plus cisplatin(CDDP) in patients with advanced gastric cancer. *Proc. ASCO*, **20**: 165a, 2001。
- 12) Boku, N. et al.: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, **17**: 319-323, 1999。
- 13) Yoshikawa, T. et al.: A phase II study of preoperative chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by gastrectomy with D3 dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: Final results of JCOG 0001. *Proc. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2007, No. 40。
- 14) Iwasaki, Y. et al.: Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study(JCOG 0210), *Proc. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2006, No. 72。
- 15) Sasako, M. et al.: Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II / III gastric cancer patients(pts) after curative D2 gastrectomy(ACTS-GC study). *Proc. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2007, No. 8。

\* \* \*

日常診療の指針

大型3型および4型胃癌に対する新しい治療戦略

Neoadjuvant chemotherapy in patients with clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer

岩崎 善毅

IWASAKI Yoshiaki

岩上 志朗

IWAGAMI Shirou

松本 寛

MATSUMOTO Hiroshi

布部 創也

NUNOBE Souya

高橋 慶一

TAKAHASHI Keiichi

安留 道也

YASUTOME Michiya

岩永 知大

IWANAGA Tomohiro

山口 達郎

YAMAGUCHI Tatsuro

はじめに

わが国における胃癌の年間新規発生数は10.4万人で悪性腫瘍の第1位を占める<sup>1)</sup>。しかし、診断技術の進歩により早期胃癌が相対的に増加したこと、進行胃癌の治療成績が向上したことにより全体での5年生存割合が70%近くまで上昇している。

一方、診断時には広範に間質へ浸潤していることの多い4型胃癌や Bulky リンパ節転移を有する高度進行胃癌などはたとえ手術が可能であったとしても予後不良であり、これらの胃癌に対する標準的治療は確立されていないのが現状である。これら手術療法のみでは難治性の予後不良群に対して、補助化学療法の開発によって予後の大幅な向上を目指す新たな治療戦略が必要である。

1. 大型3型および4型胃癌の特徴

笹子ら<sup>2)</sup>によると3型胃癌の予後は直径が大きくなるにつれて不良となり、病理組織学的腫瘍径が4~8 cm で5年生存割合が、37.0%、8~12 cm で20.3%、12 cm を越えると0%であり、4型胃癌のそれぞれ11.2%、14.0%、6.4%と比較すると、病理組織学的腫瘍径が10 cm を越える大型3型胃癌ではむしろ4型胃癌よりも予後が不良であった。都立駒込病院における根治切除が施行された直径8 cm 以上の3型胃癌と4型胃癌の5年生存率(図1)はそれぞれ18.2%、12.6%でありほぼ同等であった。大型3型胃癌と4型胃癌に共通の臨床・病理学的特徴を以下

東京都立駒込病院外科

Key words: 大型3型胃癌 4型胃癌 術前化学療法

5 year survival

type 3: 18.2%

type 4: 12.6%

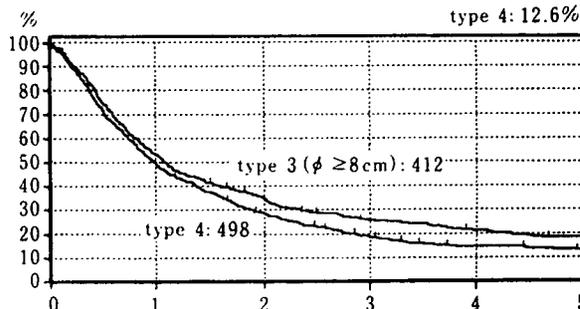


図1 直径8 cm 以上の大型3型胃癌と4型胃癌の予後 (東京都立駒込病院外科, 1976年~2004年)

に示す。平均年齢は58.7±13.3歳であり、進行胃癌全体の平均年齢62.2±12.3歳と比較して比較的若い年齢層に多い。病理組織型では、低分化型腺癌が87%以上を占め、進行胃癌全体では分化型腺癌が42%を占めるのに比べて低分化型腺癌が多い。術前診断で根治切除可能と診断されていても腹膜播種を約40~60%に認め切除不能となり、再発形式も腹膜播種が多い。このように大型3型胃癌および4型胃癌は、罹患者の平均年齢、組織型、進展形式など共通性が多く生物学的に類縁の疾患であると考えられる。

2. 術前補助化学療法

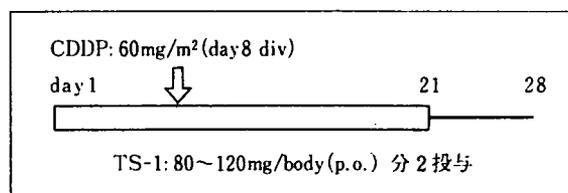
近年、このような再発の高危険群に対しては、術

前に十分な化学療法を施行することで、再発の原因となる微小転移巣の増殖を防ぐ可能性が報告されており<sup>3)</sup>、延命効果の観点からも有望と期待される。また、術後補助化学療法では、手術の合併症や術後の全身状態などにより化学療法開始が大幅に遅れることによって化学療法が施行できない場合があるが、それに比べ術前補助化学療法では高い compliance が期待できる。さらに切除標本の病理組織学的検討により治療効果を判定することで薬剤の感受性を確認できるなどのメリットが考えられる。一方、デメリットとしては術前補助化学療法の効果がなかった場合に手術が遅れ、本来可能であった根治術ができなくなる可能性がある点、手術に先行して化学療法を行うことで術後の合併症が増加する可能性、などが考えられる。

化学療法レジメンに関しては近年、胃癌に対する化学療法は新規抗癌剤の導入、Biochemical modulation に基づく合理的な抗癌剤の組み合わせにより50%を超える奏効率を示す投与方法も珍しくなくなってきた。とくに TS-1 は胃癌に適応を有する既承認薬の中でもっとも強力な薬剤と位置づけることができる<sup>4)</sup>。

一方、CDDP は 5-FU に匹敵する広域な抗腫瘍スペクトラムを有する各種固形腫瘍の併用療法の中心的薬剤であり、近年、臨床的に 5-FU 系抗癌剤との併用により優れた抗腫瘍効果が報告されている<sup>5)</sup>。Ohtsu ら<sup>7)</sup> は TS-1 と CDDP の併用療法について第 I, II 相試験の結果を示し、TS-1: 80 mg/m<sup>2</sup>/day の固定用量に対して CDDP: 60 mg/m<sup>2</sup> が推奨用量であること、76%の奏効割合と349日の生存期間中央値を報告し、現時点で最も有望なレジメンと判断される(図2)。有害事象に関しては、Ohtsu ら<sup>7)</sup> の報告では、TS-1+CDDP による Grade 3/4 の好中球減少は15%と少なかった。

以上の結果から、TS-1+CDDP 療法は高い有効性と同時に安全性が期待され、術前化学療法に最も適したレジメンの一つと考えられる。術前のコース数については、術前化学療法自体が確立されていない現在、あまり長期間は望ましくない。胃癌では多く



術前化学療法  
TS-1: 80~120mg/body (day 1~21 p.o.)  
CDDP: 60mg/m<sup>2</sup> (day 8 div)  
4週1コース×2コース (or 3コース)

図2 投与方法

の化学療法の PR 確認までのコース数が2コースであることから、現時点では2~3コースが適切と考えられる。

### 3. 現在進行中の JCOG 臨床試験

新しい治療戦略として期待される術前化学療法であるが、現時点では安全性・有効性ともに確立したものでなく、これらを臨床試験で証明する必要がある。この目的で JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ) は臨床的に根治切除可能と診断される大型3型胃癌・4型胃癌に対して TS-1+CDDP の術前補助化学療法を行った多施設共同研究臨床試験(第 II 相試験)として JCOG0210を計画し、実施した。その結果、全50登録例中35例(70%)で治療完遂が得られた。さらに術後早期合併症に関しても重篤な合併症は認められなかった<sup>8)</sup>。生存などの有効性の指標については現在、追跡しており、同療法の標準治療に対する有効性を証明する第 III 相試験が JCOG-0501として施行中である。

### おわりに

根治切除が得られても予後不良な大型3型および4型胃癌に対する有望な治療戦略としての TS-1+CDDP による術前化学療法について述べた。現在、臨床試験が進行中でありその結果が注目される。

文 献

- 1) 厚生労働省統データベースシステム・厚生統要覧：<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/data13/1-35.htm>
- 2) 笹子 三津留, 丸山 圭一, 木下 平ほか：胃癌における術前化学療法をどう評価するか－適応の選択と治験の設定について－. 消化器外科 15：159-167, 1992.
- 3) Frei E, Miller D, Clark JR, et al: Clinical and scientific considerations in preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. Recent Result Cancer Res 103: 1-5, 1986.
- 4) Fisher B, Saffer E, Rudoc C, et al: Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production of and response to a serum growth-stimulating factor in mice. Cancer Res 49: 2002-2004, 1989.
- 5) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al: Phase II study of S-1, a new oral derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. Oncology 58: 191-197, 2000.
- 6) Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, et al: An early phase II study of oral S-1, a new developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. Oncology 57: 202-210, 1999.
- 7) Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al: A phase I/II study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patients with advanced gastric cancer. Proc. ASCO 20: 165a, 2001.
- 8) Iwasaki Y, Sasako M, Sano T, et al: Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0210). Proc. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 72, 2006.

## 洗浄細胞診陽性4型胃癌に対する治療戦略

—洗浄細胞診の変化からみた治療方針の決定—

布部 創也 岩崎 善毅 大橋 学 岩上 志朗 高橋 慶一  
山口 達郎 松本 寛 安留 道也\*

[Jpn] Cancer Chemother 34(12): 1952-1954. November, 2007]

The Treatment Strategy for Type 4 Gastric Cancer with Positive Lavage Cytology— A Decision Making of the Therapeutic Strategy by the Change of the Result of the Lavage Cytology: Souya Nunobe, Yoshiaki Iwasaki, Manabu Ohashi, Shirou Iwagami, Keiichi Takahashi, Tatsuro Yamaguchi, Hiroshi Matsumoto and Michiya Yasutome (Dept. of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital)

### Summary

It has been difficult to improve the prognosis of the type 4 advanced gastric cancer because the peritoneal dissemination develops frequently. In the present study, the therapeutic strategy, an administration of chemotherapy followed by gastrectomy, for the type 4 advanced gastric cancer with positive lavage cytology (CY) was discussed. CY has changed to negative in 3 of 6 cases (50%) at the surgery and in 1 of another 3 cases during the post operative chemotherapy. MST was 1,487 days (966-2,354 days) in cases with negative CY after pre-operative treatment, while 193 and 395 days in another 2 cases remained in positive CY, respectively. It may be important to perform re-staging laparoscopy with the evaluation of CY after preoperative chemotherapy for the type 4 advanced gastric cancer with positive CY, because the survival was comparatively better in cases with the change from positive CY to negative CY after the treatment. In conclusion, the treatment strategy for the type 4 advanced gastric cancer with positive CY was to administer chemotherapy followed by curative intent surgery for the case with negative CY after pre-operative treatment, while the other regimen of chemotherapy administration for the case with positive CY remained. **Key words:** Type 4 gastric cancer, Staging laparoscopy, Lavage cytology, Neo-adjuvant chemotherapy

**要旨** 4型胃癌は高頻度に腹膜播種を来し、手術のみでは予後の改善は困難である。今回われわれは、洗浄細胞診(CY)陽性4型胃癌に対し化学療法後、手術を施行した症例を検討し、CYの変化からみた治療方針の決定について考察した。

対象はCY陽性の4型胃癌で、化学療法後、手術を施行した6例。6例中3例(50%)は手術時にCYが陰性化していた。CY非陰性化の3例のうち1例は術後補助化学療法中に陰性化した。CY陰性化4例の予後は中央値で1,487日(966-2,354日)と比較的良好であった。一方、CY非陰性化の2例の予後は193日、395日と不良であった。

術前化学療法により、CYが陰性化した症例の予後は比較的良好であり、腹腔鏡検査による評価の重要性が示唆された。これらの症例は外科的治療による根治切除をめざすが、非陰性化例は予後が不良であることから、可能ならレジメンを変えての化学療法継続がよいと考えられる。

### はじめに

胃癌の治療成績は、検診の普及に伴う早期胃癌の発見率の向上により目覚ましい進歩を遂げている<sup>1,2)</sup>。しかし、進行胃癌に関してはいまだ満足すべきものではなく、特に4型胃癌は高頻度に腹膜播種を来し、手術治療のみでは予後の改善は困難である<sup>3-5)</sup>。

近年、高度進行胃癌に対する新たな治療戦略として術前化学療法が注目され、延命効果の点からも期待されて

いる<sup>6)</sup>。たとえ非治癒因子を有する高度進行胃癌であっても、術前化学療法後に根治切除が可能となることも少なくない<sup>7)</sup>。ただし、これらの進行胃癌に対する化学療法施行後、どのタイミングで手術を施行するべきかの判断は難しい。

今回われわれは、洗浄細胞診(CY)陽性4型胃癌に対して、術前化学療法後に手術を施行した症例を検討し、CYの変化からみた治療方針の決定について検討した。