

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

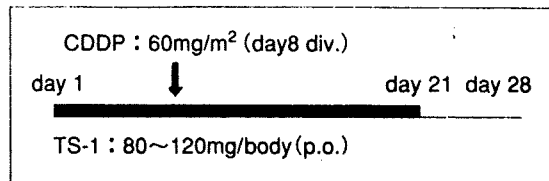


図2 TS-1+CDDP療法

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。

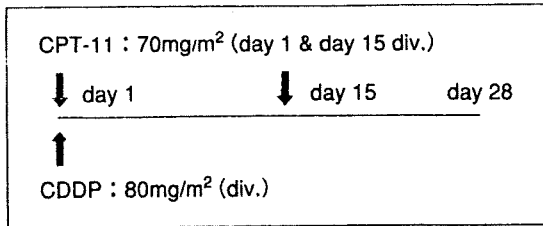


図 3 CPT-11+CDDP療法

### 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

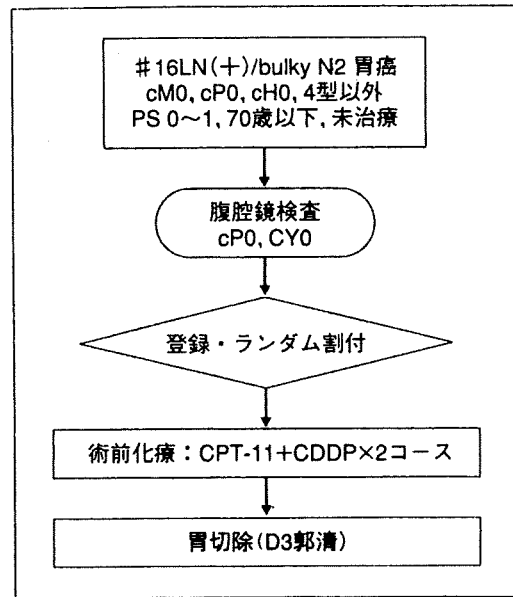


図 4 JCOG 0001(第Ⅱ相試験)

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

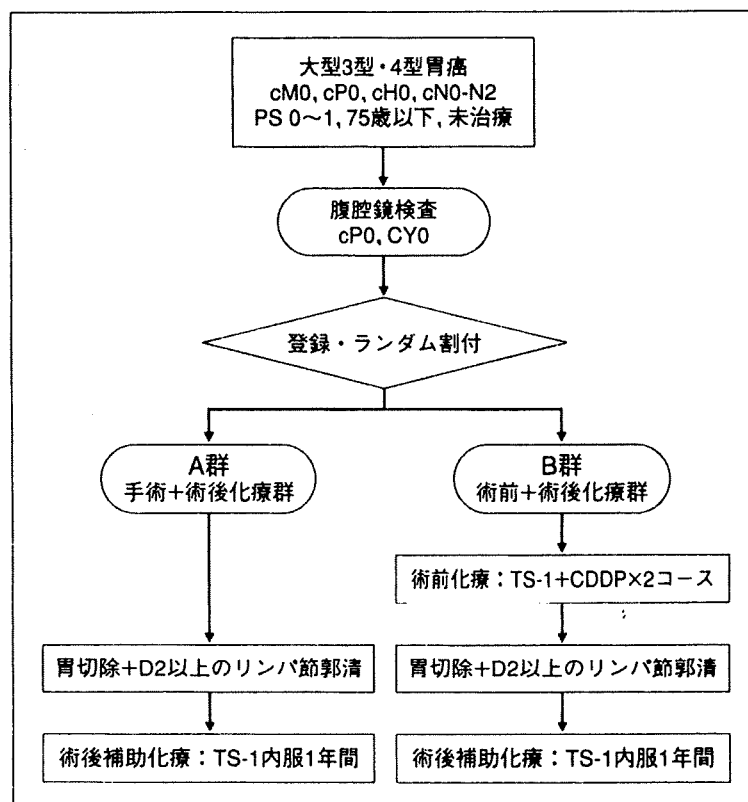


図 5 JCOG 0501(第Ⅲ相試験)

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つ  
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  
コール治療に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 treat-  
ment prior to primary tumor removal on the pro-  
duction of and response to a serum growth-stimu-  
lating 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 gastroin-  
testinal 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 preopera-  
tive chemotherapy with irinotecan and cisplatin fol-  
lowed by gastrectomy with D3 dissection for gas-  
tric cancer with extensive lymph node metastasis:  
Final results of JCOG 0001. *Proc. ASCO Gastroin-  
testinal 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 Clini-  
cal Oncology Group Study (JCOG 0210). *Proc.  
ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2006,  
No. 72.
- 15) Sasako, M. et al.: Randomized phase III trial com-  
paring S-1 monotherapy versus surgery alone for  
stage II / III gastric cancer patients (pts) after cura-  
tive 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

布部 創也  
NUNOBE Souya

岩永 知大  
IWANAGA Tomohiro

岩上 志朗  
IWAGAMI Shirou

高橋 慶一  
TAKAHASHI Keiichi

山口 達郎  
YAMAGUCHI Tatsuro

松本 寛  
MATSUMOTO Hiroshi

安留 道也  
YASUTOME Michiya

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

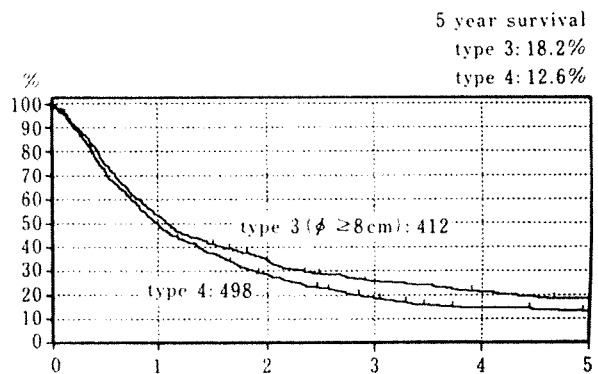


図1 直径8 cm以上の大型3型胃癌と4型胃癌の予後 (東京都立駒込病院外科, 1976年~2004年)

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

東京都立駒込病院外科

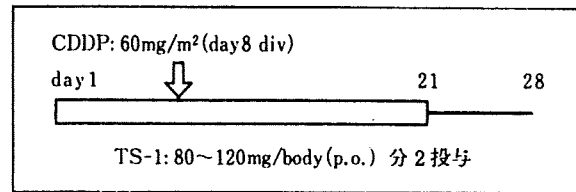
Key words: 大型3型胃癌 4型胃癌 術前化学療法

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、胃痛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ってきた。とくに TS-1 は胃痛に適應を有する既承認薬の中ではもっとも強力な薬剤と位置づけることができる<sup>5)</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>6)</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1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。胃痛では多く



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) 厚生労働省統計データベースシステム・厚生統計要覧：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 (CD1P) 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 J 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, Tatsuuro 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。

表 1 化学療法後切除となった洗浄細胞診陽性 4 型胃癌

| 症例 | 年齢<br>(歳) | 性別 | 深達度 | P  | 腫瘍径<br>(cm) | 組織型 | 術前化学療法<br>(投与期間: コース) | 手術時<br>CY | 根治度   | 術後化学療法 | 再発 | 生存日数<br>(日) | 予後 |
|----|-----------|----|-----|----|-------------|-----|-----------------------|-----------|-------|--------|----|-------------|----|
| 1  | 50        | 女性 | T4  | P0 | 17          | sig | MTX 5-FU (8)          | class 1   | Cur B | あり     | 腹膜 | 2,354       | 癌死 |
| 2  | 71        | 男性 | T4  | P1 | 14.5        | nap | CDDP 5-FU (3)         | class 5   | Cur C | なし     | 腹膜 | 193         | 癌死 |
| 3  | 34        | 女性 | T3  | P0 | 13.5        | por | CDDP ip (1)           | class 1   | Cur B | あり     | 胸膜 | 1,011       | 癌死 |
| 4  | 68        | 男性 | T3  | P0 | 9.5         | por | S-1 CDDP (3)          | class 5   | Cur C | あり     | 腹膜 | 395         | 癌死 |
| 5  | 29        | 女性 | T4  | P0 | 14.5        | por | S-1 CDDP (13)         | class 3   | Cur B | あり     | 腹膜 | 966         | 癌死 |
| 6  | 61        | 男性 | T4  | P1 | 14.7        | por | S-1 CDDP (7)          | class 5*  | Cur C | あり     | 腹膜 | 1,615       | 癌死 |

\*: 腹膜播種, CY: 洗浄細胞診, ip: 腹腔内投与, \*: 術後化学療法中に陰性化

## I. 対象と方法

1991年から2006年12月までの、東京都立駒込病院外で経験した4型胃癌193例のうちCY陽性は78例(40%)であった。64例は非治癒切除、8例は非切除、11例は化学療法を施行後、手術となった。本検討では化学療法施行後に手術となった6例(男性3例、女性3例、年齢52.2歳(29~71歳))を対象とした。これら6例の治療経過、予後を含めた臨床病理学的因子を検討し、その結果から洗浄細胞診陽性4型胃癌に対する治療戦略を考察した。

## II. 結 果

患者背景を表1に示した。治療前の腹腔鏡検査にて全例CY陽性であり、腹膜播種は2例に認められた。壁深はcT3:2例、cT4:4例であり、平均腫瘍径は14.5(10~17cm)であった。リンパ節転移程度はcN1:2例、cN2:4例であった。cN3症例は認められず、腹膜播種CY陽性以外の非治癒因子は認めなかった。

術前化学療法の投与期間中央値は5コース(1~13コース)であった。レジメンはS-1 CDDP 3例、CDDP 併用療法 1例、MTX 5-FU 1例、CDDP 腹腔内投与 1例であった。これらの治療後、外科的切除のタイミングは上 response が得られた症例が3例、腹腔鏡にてCY陰性化した症例、CDDP 腹腔内投与後に手術が予定された症例、化学療法中に狭窄が出現した症例がそれぞれ1例ずつであった。

手術は胃全摘が5例に、幽門側胃切除が1例に施行された。3例(50%)でCYは陰性化し、根治手術が施行された。手術時CY非陰性化の3例のうち、1例は術後化学療法として腹腔内に留置したポートよりCDDP 再投与されたが、このポートからの吸引液にてCY陰性化が確認された。CY陰性化4例の予後は治療開始からの中央値で1,487日(966~2,354日)と比較的であった。一方、CY非陰性化2例の予後は193日と不良であった。

## III. 考 察

4型胃癌は診断時には広範に間質へ浸潤していることが多く高頻度に腹膜播種を有し、たとえ手術可能であっても、その予後は極めて不良であり、標準治療は確立されていないのが現状である。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>。欧米においても治癒的切除可能例に対する術前化学療法により、良好な成績が得られており、高度進行胃癌に対する標準治療となりつつある<sup>8,9)</sup>。わが国においても、1980年代より非治癒因子を有する高度進行胃癌に対して術前化学療法が行われてきた<sup>10-14)</sup>。

FLEP, PUMEなどのレジメンを用いた非治癒因子を有する胃癌に対する術前化学療法の治療成績は、特に転移リンパ節巣に対しては高い抗腫瘍効果が認められていたが<sup>12-14)</sup>、4型胃癌や腹膜播種には必ずしも満足できる治療ではなかった。一方、藪崎らはS-1 CDDP 併用療法を用いた非治癒因子を有する高度進行胃癌に対する術前化学療法により、4型胃癌に対して52.6%、腹膜転移に対して14.3%と奏効率が向上し、さらに腹膜転移に対し、術前化学療法の効果がSDであった症例のうち30%においてCYが陰性化したと報告している<sup>7)</sup>。

今回の検討では臨床的に術前化学療法の効果が認められ、手術となった5例のうち、3例は術中のCYが陰性化していた。術後補助化学療法中に陰性化したものも含め、CY陰性化例の予後が比較的良好であった。われわれは当院におけるCY陽性胃癌に対する術後腹腔内反復化学療法の検討にて、CYの陰性化症例の50%生存期間は27.8か月と非陰性化症例の7.1か月に比較し著明な延長が認められたことを報告したが<sup>15)</sup>、CYの陰性化は予後を反映しており、CYは予後因子としてだけでなくマーカーとしての役割もあると考えられる。これらの結果より、腹膜播種もしくはCY陽性の4型胃癌に対する治療戦略としては、狭窄、出血などの症状がなければ、まず術前化学療法を先行し、ある時点で再度腹腔鏡検査を行



い、腹膜播種、CY を評価すべきであると考え。CY 陰性化が確認されれば根治切除をめざすが、非陰性化例で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。

再腹腔鏡検査をいつ施行すべきかのタイミングについては、化学療法を数コース終了後に、もしくは画像上効果が認められた時点で行うべきかなど、今回の検討では明らかにはならなかった。藪崎らは前述の S-1/CDDP を用いた検討において、投与期間中央値 3 コース (2~7 コース) の化学療法後に、画像診断を含めた臨床診断で根治手術が可能と判断した時点で手術を施行しており、手術率 64.9%、治療切除率 70.8% であったとしている<sup>7)</sup>。腹膜播種の画像評価は難しく、特に CY のみ陽性の 4 型胃癌においては、画像による化学療法の効果判定は不可能と考えられる。

今回の検討で、術前化学療法投与の中央値が 5 コース (1~13 コース) であった点から、明らかな増悪症例を除いては、3~5 コースの化学療法を行った後、手術治療への移行を検討することが重要であろう。症例の蓄積とともに、適切な評価法を含めた治療戦略の確立が今後の課題と考える。

## 結 語

洗浄細胞診陽性 4 型胃癌の治療戦略について検討した。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、再腹腔鏡検査による評価が重要である。

本論文の要旨は第 29 回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 文 献

- 1) Maehara Y, Okuyama T, Oshiro T, *et al*: Early carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 177: 593-597, 1993.
- 2) 厚生労働省統計表データベースシステム・厚生統計要覧: <http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/data/13/1-35.htm>
- 3) Chen CY, Wu CW, Lo SS, *et al*: Peritoneal carcinomatosis and lymph node metastasis are prognostic indicators in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *Hepatology* 49: 874-877, 2002.
- 4) Kim DY, Kim HR, Kim YJ, *et al*: Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *ANZ J Surg* 72: 739-742, 2002.
- 5) Green D, Ponce de Leon S, Leon-Rodriguez E, *et al*: Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol* 25: 84-89, 2002.
- 6) 岩崎善毅, 布部創也, 岩永知大・他: 大型 3 型および 4 型胃癌に対する新しい治療戦略. *外科治療* 96: 1041-1043, 2007.
- 7) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄: 高度進行胃癌に対する術前化学療法としての TS-1/CDDP 併用療法の意義. *癌と化学療法* 30(12): 1933-1940, 2003.
- 8) Fink U, Stein HJ, Schumacher C, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: update. *World J Surg* 19: 509-516, 1995.
- 9) Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, *et al*: Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 229: 303-308, 1999.
- 10) Nakajima T: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: present status and suggestions for rational clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 20: 30-42, 1990.
- 11) 中島聰總, 太田恵一郎, 石原 省・他: 胃癌の Neoadjuvant chemotherapy 一意義. 適応, 現状一. *臨床外科* 49: 769-773, 1994.
- 12) Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 17: 256-262, 1993.
- 13) Nakajima T, Ota K, Ishihara S, *et al*: Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 4: 203-208, 1997.
- 14) 梨本 篤, 佐々木壽英: 進行・再発胃癌に対する MMC+MTX, 5FU 交代療法. *日癌治療会誌* 29: 27-35, 1994.
- 15) 荒井邦佳, 岩崎善毅, 高橋俊雄: 胃癌の腹膜播種に対する腹腔内反復化学療法の検討. *癌と化学療法* 28(9): 1257-1261, 2001.

## 4型胃癌の治療戦略

—外科の立場から—

梨本 篤 藪崎 裕 中川 悟\*

[Jpn J Cancer Chemother 34(7):983-987, July, 2007]

Treatment Strategy for the Type IV Gastric Cancer—From the Standpoint of the Surgery: Atsushi Nashimoto, Hiroshi Yabusaki and Satoru Nakagawa (Division of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital)

## Summary

From the standpoint of the surgery, the treatment strategy for the type IV gastric cancer (GC) was studied. Recently, the resected rate of type IV GC has been increasing, though the number of operated GC patients is decreasing. The five-year survival rate was about 20% in all and around 30% in the curatively resected pts. As a result of examination of our pts with type 4 GC, multimodality therapy including neoadjuvant chemotherapy and extended surgery is recommended for pts with P 0/CY 0 or P 0/CY 1 but without other remaining GC lesions. Palliative gastrectomy and postoperative chemotherapy are recommended if performed safely to prevent such symptoms in spite of unresectable metastasis for pts with urgent symptoms such as bleeding, stricture, pain or malnutrition. For pts with P 2/P 3 but without passage disturbance, intensive chemotherapy is selected. But the propriety for selection of reduction surgery for pts with P 2/P 3 is controversial. The results of the prospective randomized controlled study of reduction surgery in non-curative advanced gastric cancer by the Gastric Cancer Surgical Study Group in Japan Clinical Oncology Group (JCOG) are expected. Key words: Type 4 gastric cancer, Treatment strategy, Multimodality therapy, Corresponding author: Atsushi Nashimoto, Division of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, 2-15-3 Kawagishi-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8566, Japan

要旨 4型胃癌の治療戦略について外科の立場から検討を加えた。近年、4型胃癌手術症例の切除率は増加してきているが、手術例数は減少してきている。5年生存率は全体で20%前後、治癒切除例では30%前後であった。当科で経験した4型胃癌症例を検討した結果、P 0, CY 0またはP 0, CY 1で他に癌の遺残がない場合は、拡大手術も視野に入れながら術前化学療法を含む集学的治療を行う。出血、狭窄、疼痛、低栄養などの切迫した症状を有する場合は、根治切除不能であっても全身状態が良好であれば緩和手術+術後治療を行う。P 2/P 3で通過障害がない症例に対しては化学療法を選択する。しかし、減量手術の是非についてはいまだに結論がでておらず、JCOG外科グループで準備中のprospective RCTの結果を待ちたい。

## はじめに

4型胃癌は胃壁の肥厚・硬化を特徴としており、著明な潰瘍形成もなく、病巣と周囲粘膜との境界が非明瞭な胃癌である。よくスキルス胃癌の類似語として用いられるが、スキルス胃癌は癌細胞がび漫性に浸潤し、繊維性結合組織増生が著明な胃癌であり、広義解釈では4型のみならず、3型やIIc類似型も含まれる。4型胃癌は症状がないことが多く開腹時点で非治癒因子を合併していることが多く、腹膜播種を起しやすいうち予後不良な胃癌として位置付けられてきた<sup>1,2)</sup>。CTやUSで腹水や腹膜転

移腫瘍が指摘された場合、注腸にて腸管に硬化像や欠損像を認めた場合、直腸指診にてSchnitzler転移が指摘された時などは根治術は不可能である。腹膜播種は強力な予後因子であり、腹膜播種を有する4型胃癌の成績は極めて不良である。欧米ではスキルス胃癌は手術に至らない症例が多く、胃全摘にて治癒切除可能症例以外は手術の対象でないとの報告もある<sup>3)</sup>。一方、治癒を期待できるのは手術のみであり、長期生存例も経験しているとの報告もある<sup>4)</sup>。治癒切除が可能であれば、拡大郭清や他臓器合併切除を要しても胃切除を行うことに異論はないであろう。問題は非治癒切除や非切除となる場合であり、

表 1 4型胃癌症例の背景因子 (n=654)

|                       |                |
|-----------------------|----------------|
| 性別 (男性:女性)            | 346:308        |
| 年齢中央値 (範囲)            | 58.0 歳 (20~87) |
| 占居部位 L/M/U/UML        | 119/98/120/317 |
| cT T 1, 2/T 3, 4      | 61/531         |
| cN N 0/N 1, 2, 3/?    | 94/531/29      |
| cH 0/1                | 638/16         |
| cP 0/1                | 425/229        |
| Histology diff/undiff | 92/562         |
| 術式 全摘, 噴切/幽切          | 476/178        |
| 根治 A, B/C             | 400/254        |

reduction 効果に対する評価である。今回は 4 型胃癌の治療戦略について外科の立場から検討を加えた。腹膜播種の程度を P1 と P2/P3 を分けて検討する必要があり、腹膜播種の表現は胃癌取り扱い規約第 12 版に則った。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、生存曲線の比較検定は logrank 法によった。

### I. 4 型 (スキルス) 胃癌の実態

1966 年から 2005 年 12 月までの 40 年間に当科で経験した初発胃癌症例 (残胃癌を除く) は 9,244 例であり、4 型胃癌は 770 例 (8.3%)、切除された 4 型胃癌は 654 例 (84.9%) であった。背景因子を示す (表 1)。男性 364 例、女性 308 例と 4 型以外の胃癌に比べ、女性が 47.1% と多かった。年齢は 58 歳 (20~87 歳) で、全体癌が約半数に認められた。T3/T4 が 90.7% を占め、リンパ節転移陽性率は 81.2%、腹膜播種陽性率は 35.0% であった。組織型は未分化型腺癌が 85.9% と圧倒的に多かった。胃全摘術が 72.5% に施行されており、根治術は 61.2% であった。初発胃癌症例と 4 型胃癌の推移を 10 年毎 (A 群, B 群, C 群, D 群) に分けて観察すると、図 1 のごとく手術胃癌症例数は次第に増加している。4 型胃癌の比率はそれぞれ 7.6%, 12.1%, 8.9%, 5.4% と近年手術される 4 型胃癌がやや減少傾向がみられるが、切除率はそれぞれ 82.0%, 72.8%, 90.3%, 96.6% であり増加してきている。術後平均入院日数 26 日、手術時間は中央値 237 分 (70~620)、出血量は中央値 217 mL、郭清リンパ切数は平均 45 個 (中央値 43 個) であった。術後合併症は 16.5% に発生しており、肺炎 (5.5%)、イレウス (4.1%)、肺炎 (3.1) などが多かった。吻合部 leakage は 6 例 (0.9%) であり、術死は 13 例 (0.2%) であった。

### II. 遠隔成績

全体の 5 年生存率は 21.4% であったが、P (+) では 5 年生存率 4.8%, MST 273 日と予後が極めて不良であった。年代別の 5 年生存率は A 群 22.9%, B 群 17.5%, C

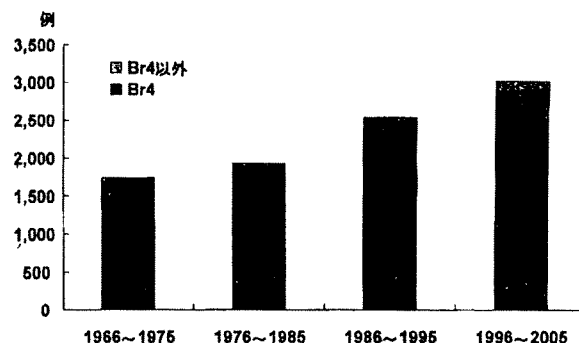


図 1 手術胃癌および 4 型胃癌の推移

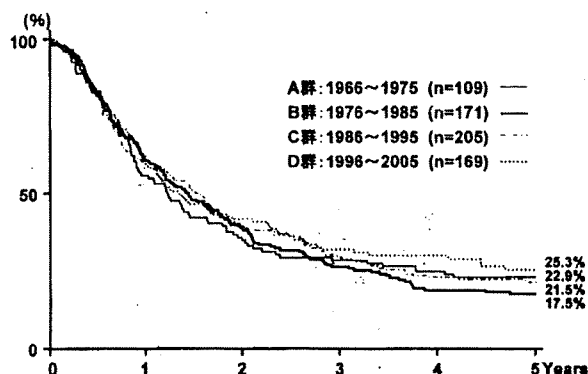


図 2 年代別切除例の生存曲線

群 21.5%, D 群 25.3% であり、大きな変化は認められなかった (図 2)。また、治療切除例の 5 年生存率はそれぞれ 31.0%, 27.5%, 32.1%, 40.8% であった。切除例は非切除例に比較して圧倒的に予後が良好であり ( $p < 0.001$ ), 5 年生存率 21.4%, MST 270 日であったが、非切除例には 5 年例がなく、MST 130 日であった (図 3 a)。根治 A, B (根治切除) 症例の予後は根治 C (癌遺残) 症例に比し有意に予後良好であり、5 年生存率は 32.0% であった ( $p < 0.001$ ) (図 3 b)。また、癌遺残症例の予後は非切除例に比し有意に良好であった ( $p < 0.001$ )。背景因子に差があり解釈が難しいが、切除可能症例は根治切除ができたことにより延命効果が認められ、癌遺残となっても胃切除をしたほうがよい予後が得られたことになる。ただし、以前の症例は診断的腹腔鏡検査 (staging laparoscopy: SL) や腹腔内洗浄細胞診がなされておらず、術前診断および術後診断精度が不十分であったことを考慮する必要がある。

1999 年より開始した SL<sup>9)</sup> によって腹膜転移を指摘された 4 型胃癌 57 例 (出血, 狭窄, 疼痛など腫瘍による症状なし) を対象とし遠隔成績および治療戦略について検討した。レジメンは S-1+CDDP 療法が主体であるが、食事摂取が不十分な幽門狭窄例には paclitaxel+low-dose FP (5-FU+CDDP) を選択している。P 0, CY 0: 13 例, P 0, CY 1: 21, P 1, CY 1: 5 例, P 2, CY 1: 1 例, P 3,

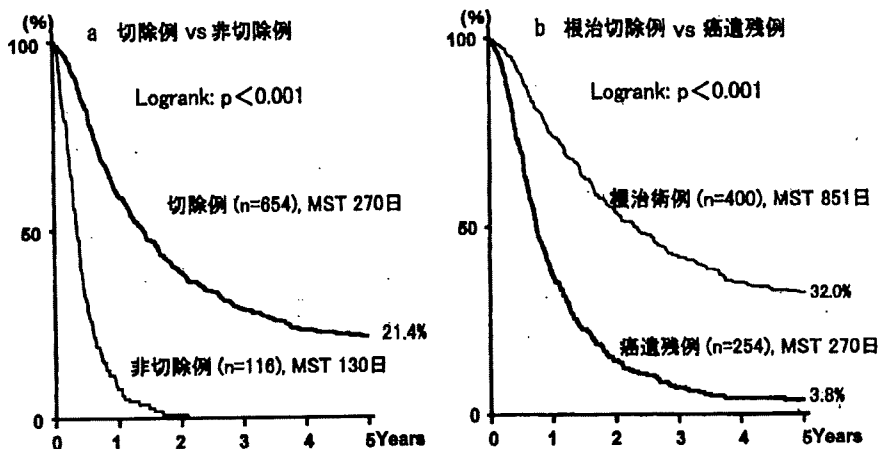


図3 遠隔成績

a: 切除例と非切除例  
b: 根治切除 (根治 A/B) 例と癌遺残 (根治 C) 例

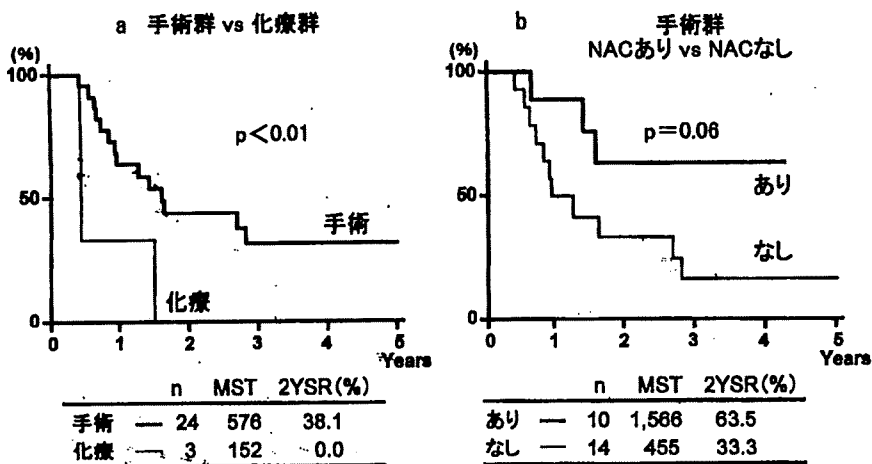


図4 4型胃癌P0, CY1/P1症例の遠隔成績

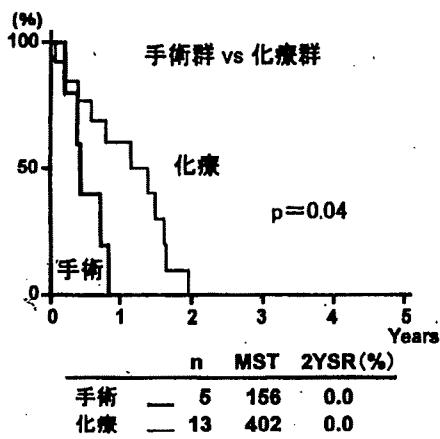


図5 4型胃癌P2/P3症例の遠隔成績

CY1: 17例であった。術式は胃全摘33例, 幽門側胃切除9例であり (手術率73.7%), 非切除は15例であった。4型胃癌を手術群と化学療法群 (非手術) に分けて生存曲線をみると, MSTは手術群589日, 化学療法群 (非手術) 417日と手術群の成績が有意に良好であった (p < 0.01)。P0, CY1またはP1症例では手術群の成績が有意に化学療法群より良好であり (p < 0.01) (図4 a), 手術群でもNAC施行例の成績が良好な傾向がみられた (p = 0.06) (図4 b)。一方, P2/P3症例では2年生存例はなく予後不良ではあったが, MSTは化学療法群402日, 手術群166日と化学療法群の成績が上回っていた (p = 0.04) (図5)。

### III. 外科からみた治療戦略

胃癌に対する治療法の主体は手術療法であるが, 腹腔内洗浄細胞診 (CY) が陽性の場合, 肉眼的根治切除が

なされた T3/T4 胃癌が腹膜再発を起こす重要な予後因子となる<sup>9)</sup>。網膜内の潜在的な腹膜播種を一括切除する左上腹部内臓全摘術 (LUAE) が少量の腹膜播種に対しては有効であったとの報告<sup>7)</sup>や, Borrmann 4 型胃癌に LUAE+Appleby 手術を行い, stage III 胃癌では胃全摘+脾臓合併切除より予後が改善されたが全体でみると予後は改善していない<sup>8)</sup>。手術手技の工夫だけで腹膜播種をコントロールするには限界がある。stage IV 胃癌に対しては EAP 療法<sup>9)</sup>や PMUE 療法<sup>10)</sup>などの全身化学療法や, 術中 CDDP 70~100 mg/m<sup>2</sup>の 1 回腹腔内投与およびリザーバー留置による CDDP 反復投与による化学療法<sup>11)</sup>では延命効果はなかった。CDDP は血中への移行が多く, 腹腔内投与には適さないようである。温熱化学療法<sup>12)</sup>や peritonectomy<sup>13)</sup>などが試みられたが, 手技の煩雑さや過大な手術侵襲により普及するには至っていない。われわれも Douglas 窩 peritonectomy を 4 例に試みたが, 全例腹膜播種再発を来し死亡している。腹膜播種陽性 4 型胃癌に対しては腹腔内温熱化学療法を行っても極めて予後不良であった<sup>14)</sup>。腹膜播種に対する治療を断念しようとしていたころ, S-1, タキサン系などの新抗癌剤の導入, 高度進行・再発または切除不能胃癌に対し, 術前化学療法 (NAC) により 70%の奏効率が報告された<sup>9)</sup>。われわれも SL にて P0, CY1 と診断され NAC を施行した 25 例のうち, 2 例は非手術であったが, 21 例に治癒切除ができ, 78% (18/23) と驚異的な CY の陰性化を経験した<sup>15)</sup>。今後 T3/T4 症例に対する術前 SL は必須の検査になると思われる。米村らは術前に腹膜播種を減量し CY を消滅させる工夫として neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy (NIPS) を 61 例の P3 症例に施行し, CY 陰性化率 56%, 完全切除例も経験したと報告している<sup>16)</sup>。また, docetaxel (DOC) の腔内投与により, P3 に対し奏効率 88%, MST 407 日, 1 年生存率 58%の報告もみられ, 腹膜播種に対し期待される新たな治療法となる可能性が示唆された<sup>17)</sup>。

出血, 狭窄, 疼痛や低栄養などの切迫した症状を伴う高度進行胃癌に対しては, 症状改善のために緩和手術を行うことがある。適応の原則は全身状態が比較的良好で主要臓器機能が保たれていることが条件となる。根治手術不能で手術を断念した 4 型胃癌に対し, 化療が無効となり原発巣が増悪してきた場合, 症状緩和目的で胃全摘術を行うべきか否かについては controversial である。最近, 当院では腹膜播種が著明で化学療法施行後の 3 例に対し, 緩和手術として胃全摘術を施行した。いずれも化学療法後の症状増悪症例で緩和手術前は, 疼痛・出血・狭窄などのため経口摂取が不能であった。術後は全例が第 5 病日から食事摂取を開始でき, 17 病日までに退

院できた。化学療法施行後に緩和手術として胃全摘術を行うことは, 技術的に医療者側の負担が大きいのみならず, 患者側の身体的, 精神的負担も過大である。今回は比較的 safely に手術を行うことができ, 患者, 家族からも感謝された。最終的には全例が術後 7 か月以内に死亡しており, 術後約 3 か月間, 経口摂取を可能にするための処置であったということになる。このような末期状態の症例に対し, 胃全摘であっても緩和手術を行うか否かについては価値観の相違により賛否両論があるものと思われる。

減量手術は胃切除により腫瘍量を減らし, 症状の出現や死亡までの時間を延長するのが目的であるが, 延命効果が得られるか否かに関しては明らかなエビデンスがない。多変量解析により腹膜播種 (P2/P3) 胃癌症例の予後因子は胃切除のみであり, 腹膜播種の有無にかかわらず胃切除をすべきであるとの報告はみられる<sup>18)</sup>。しかし, いまだに治療選択は術者の裁量により大きく左右されている。また, 術前に根治切除不能または術後再発高危険群と診断された症例に対し, 化学療法を先行させるか, 減量手術を行うかは様々である。非治癒因子が腹膜転移や肝転移など一因子のみであれば, 胃切除術を行ったほうが生存を延長させる可能性がある<sup>19,20)</sup>。また, 胃癌に近接する腹膜のみに播種を認める症例では, D2 以上のリンパ節郭清を行ったほうが生存に寄与するとの報告もある<sup>21)</sup>。しかし, 非治癒手術に関するこれまでの検討はすべて retrospective study であり, 減量手術を行うか否かについては明確な基準がない。現在 JCOG 外科グループではこの問題を解決すべく prospective RCT を準備中である。

4 型胃癌を切除する場合は姑息的切除であっても胃全摘術になることが多い。術後の食事制限や生活上の注意事項が多く, 満足に食事ができるようになるには数か月を要する。手術を避けた場合は, 化学療法をできるだけ継続することになるが, 抗癌剤による副作用はあるものの, しばらくは仕事をそのまま継続できる。また, 家族とともに家庭で生活できる期間をある程度は確保できる。切除群と非切除群を比較した場合, 背景因子にバイアスがあるものの切除群の予後が良好であり, 特に T3 に対する姑息的切除の臨床的意義は極めて大きいとしている<sup>22)</sup>。一方, 細胞診陽性および肉眼的非治癒切除のスキルス胃癌では, 切除例と非切除例との間に予後の差を認めず, 基本的に非切除・化学療法の方針としているとの報告<sup>23)</sup>もあり, 姑息的切除の評価はまさに controversial である。

諸先生方の忌憚ないご意見をいただければ幸いです。

## おわりに

当科における4型胃癌に対する治療方針は、腹腔鏡で腹膜播種の有無を判断後、①P0, CY0またはP0, CY1やP1(旧規約)で根治術が可能な場合は拡大手術も視野に入れ術前化学療法+手術+術後化療の集学的治療を行う。②P2/P3で経口摂取可能な症例には手術を回避して化学療法、③P2/P3で経口摂取不可症例には姑息手術+術後化療を原則として選択している。

姑息的切除の評価に対しては、QOLを考慮した prospective な臨床試験の結果が望まれるところである。

## 文 献

- 1) Maehara Y, Moriguchi S, Orita H, et al: Lower survival rate for patients with carcinoma of the stomach of Borrmann type IV after gastric resection. *Surg Gynecol Obstet* 175: 13-16, 1992.
- 2) 中島聰純, 太田憲一朗, 石原 省・他: 生存に及ぼす胃癌予後要因の多変量解析. *癌と化学療法* 21(11): 1768-1774, 1994.
- 3) Aranha GV and Georger R: Gastritis linitis plastica in not a surgical disease. *Surgery* 106: 758-763, 1989.
- 4) Hamy A, Letessier E, Bizouarn P, et al: Study of survival and prognostic factors in patients undergoing resection for gastric linitis plastica: a review of 86 cases. *Int Surg* 84: 337-343, 1999.
- 5) 梨本 篤, 藪崎 裕, 田中乙雄: 進行胃癌に対する診断的腹腔鏡の意義. *日外会誌* 25: 751-756, 2000.
- 6) Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al: peritoneal washing cytology: Prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J. Surg Oncol* 72: 60-65, 1999.
- 7) 中島聰純, 太田憲一朗, 石原 省・他: 胃癌の治療 update 進行胃癌に対する左上腹部内臓全摘術の適応と遠隔成績. *臨床外科* 46(9): 1083-1088, 1991.
- 8) Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T, et al: Extended surgery—left upper abdominal exenteration plus Appleby's method—for type 4 gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 4: 209-214, 1997.
- 9) Wilke H, Preusser P, Fink U, et al: Preoperative chemotherapy in locally advanced and non-resectable gastric cancer: A phase II study with Etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 17: 1318-1326, 1989.
- 10) 米村 豊 高度進行胃癌. *日消外会誌* 30(8): 1879-1884, 1997.
- 11) 梨本 篤, 佐々木壽英, 田中乙雄: 胃癌の腹膜播種に対する治療戦略. *日外会誌* 22(2): 169-178, 1997.
- 12) 藤村 隆, 米村 豊, 野島直巳・他: Borrmann 4型胃癌に対するオベ療法および持続温温腹膜灌流法の治療効果. *日消外会誌* 28: 639-644, 1995.
- 13) Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al: Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 21: 799-806, 2003.
- 14) 伏田幸夫, 木南伸一, 二宮 致・他: 胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法の現状と将来. *臨床外科* 57: 237-242, 2002.
- 15) 中川 悟, 梨本 篤, 藪崎 裕: 腹腔内細胞診陽性胃癌に対する術前化学療法の意義. *癌と化学療法* 33(12): 1774-1776, 2006.
- 16) Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, et al: Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 32: 661-665, 2006.
- 17) 伏田幸夫, 三輪晃一: 腹膜播種に対する腹腔内化学療法. *外科* 66: 905-909, 2004.
- 18) Kikuchi S, Arai Y, Morise M, et al: Gastric cancer with metastases to the distant peritoneum; A 20-year surgical experience. *Hepatogastroenterology* 45: 1183-1188, 1998.
- 19) 笹子三津留, 丸山圭一, 片井 均・他: 「スキルス胃癌」の姑息切除は有効か. *消化器外科* 19: 1445-1452, 1996.
- 20) Hartgrink HH, Putter H, Kranenbarg EK, et al: Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 89: 1438-1443, 2002.
- 21) Maeta M, Sugawara A, Ikeguchi M, et al: Does the extent of lymph node dissection affect the postoperative survival of patients with gastric cancer and disseminating peritoneal metastasis? *Jpn J Surg* 24: 40-43, 1994.
- 22) 笹子三津留, 佐野 武, 片井 均・他: スキルス胃癌に対する姑息的切除の意義. *臨床外科* 148: 1557-1561, 1993.
- 23) 伊藤誠二, 小寺泰弘, 望月能成・他: スキルス胃癌非切除の方針は妥当か? *外科治療* 95: 73-74, 2006.

REVIEW ARTICLE

Mitsuru Sasako

## Surgery and adjuvant chemotherapy

Received: April 8, 2008

**Abstract** It was clearly demonstrated that good local control by either radiotherapy or D2 surgery is essential to cure gastric cancer. D2 surgery can be carried out safely with a large volume of patients and can provide better survival than limited surgery. More extended surgery than D2 cannot provide better survival and causes greater morbidity; therefore, it should not be carried out as prophylactic lymphadenectomy. The effect of adjuvant treatment depends on the type of surgery. Neoadjuvant plus post-operative triplet chemotherapy, postoperative adjuvant chemoradiotherapy, and postoperative S-1 monotherapy now are the standards of care in Europe, the United States, and Japan, respectively.

**Key words** Gastric cancer · D2 dissection · Adjuvant chemotherapy

### Principle of treatment aimed at curing patients with solid cancers

For the majority of solid cancers, treatment aimed at cure comprises good local control and systemic therapy to control occult metastasis. Actually, radiotherapy or surgery including endoscopic resection are the usual methods of local control.<sup>1</sup> For several decades, Western physicians have claimed that advanced gastric cancer was already a systemic disease and that surgery with extended lymphadenectomy could not cure it.<sup>2</sup> However, the results of the Intergroup study (INT0116/SWOG9002) to evaluate the efficacy of postoperative adjuvant chemoradiotherapy demonstrated clearly the necessity and efficacy of good local control to cure gastric cancer.<sup>3</sup> D1 was proven to be insufficient treatment for curable gastric cancer. Thus, either rather simple

surgery such as D1 with additional radiotherapy or good D2 dissection is regarded as the basic local treatment for gastric cancer at the moment.

### D2 dissection: the gold standard

Dutch and British randomized controlled trials (RCT) failed to prove the survival benefit of D2 dissection over D1.<sup>4,5</sup> However, these studies are heavily criticized for poor quality control of surgery and postoperative care, unacceptably small hospital volume, high incidence of insufficient nodal dissection (noncompliance), and adoption of the more aggressive option of D2 dissection by routine use of pancreaticosplenectomy.<sup>6</sup> The number of patients treated in an institute each year, which is called hospital volume, showed clear negative correlation with hospital mortality.<sup>7</sup> A certain incidence of morbidity is expected in this surgery in case of a total gastrectomy, thus requiring the knowledge and experience of managing these complications. Mortality after major surgical complications in the Dutch trial and in the consecutive series at the National Cancer Center Hospital Tokyo (NCCH) in the 1980s provides a clear contrast. Mortality after anastomotic leakage was 41.3% and 14.3% in the Dutch trial and the NCCH series, respectively. Similarly, mortality after intraabdominal abscess was 20.9% and 2.7%, respectively.<sup>7</sup> These data suggest experience is mandatory to avoid treatment-related death after major adverse events of surgery.

Eventually, in 2006, a RCT comparing D1 versus D2 (including D3 in the first edition of the Japanese Classification of Gastric Carcinoma) showed for the first time superiority of D2 over D1 dissection in clinical trials.<sup>8</sup> Five-year overall survival was 60% and 54% in the D2 and D1 groups, respectively ( $P = 0.041$ ). This study is a single institutional study with three participating surgeons; thus, generalizability remains uncertain, especially in low-volume hospitals. However, with their experience, D2 can be carried out with quite low hospital mortality (0%) and provide better survival than D1.

M. Sasako (✉)

Department of Upper Gastrointestinal Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan  
Tel. +81-798-45-6767; Fax +81-798-45-6764  
e-mail: msasako@hyo-med.ac.jp

Recently, the results of an RCT comparing D2 with more extended surgery, i.e., D2 plus paraaortic lymph node dissection (PAND) was reported. The two survival curves were almost overlapping, while D2 + PAND showed longer operation time and more blood loss and higher morbidity than D2, with statistical significance. It was concluded that prophylactic D2 + PAND should not be carried out for curable advanced gastric cancer.<sup>9</sup>

These results led us to conclude that D2 surgery should be regarded as the standard treatment for curable gastric cancer, at least in Japan.

### Adjuvant chemotherapy for curable gastric cancer

Macdonald et al. reported the results of the Intergroup 0116/SWOG 9008 study<sup>3</sup> in 2001 to evaluate the efficacy of adjuvant treatment comprising 45 Gy administration of radiotherapy and five courses of chemotherapy of fluorouracil (5-FU) and leucovorin. Postoperative adjuvant chemoradiotherapy (CRT) showed statistically significant improvement of relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) for patients with gastric cancer undergoing curative surgery, compared with surgery alone as control. Three-year OS after CRT was 50%, while that of the surgery alone group was 41% (HR = 1.35, 95% CI = 1.09–1.66,  $P = 0.005$ ). Only 10% of patients underwent D2 dissection in spite of the recommendation of D2 dissection in the protocol, suggesting that poor local control by surgery was salvaged by radiotherapy. After these results were reported, the standard treatment after potentially curative surgery for node-positive patients is postoperative CRT in the United States.

Cunningham et al. reported the results of the MAGIC trial to evaluate the efficacy of perioperative chemotherapy (three cycles each before and after surgery).<sup>10</sup> The chemotherapy used for this trial was a combination of epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup>, day 1), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>, day 1), and 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup>/day, continuous i.v., day 1–21) (ECF). This treatment showed statistically significant improvement of both PFS and OS compared with surgery alone as control; 5-year OS was 36.3% and 23.0% in the perioperative chemotherapy and surgery alone groups, respectively. These results are highly appreciated in Europe and Great Britain, where at least neoadjuvant chemotherapy is regarded as the standard of care. However, several points can be criticized in this study. There are 100 participating hospitals with no active quality control of surgery. Therefore, only about 56% of curable patients underwent D2 dissection. Second, more than 14% of patients had adenocarcinoma of the esophagus, requiring a different type of surgery. Third, shortly after randomization, 9 of 253 patients allocated to surgery alone either did not undergo surgery or no information about surgery was available for them. If the quality of eligibility assessment is reasonable, it is impossible that so many of the randomized patients did not undergo surgery. Fourth, among 198 patients who underwent surgical resection, the pathological T stage was unknown in 5 patients

and pathological nodal stage was unknown in 42 patients. These facts suggest strongly that the quality of this trial was much poorer than that of the INT 0116 study and JCOG studies. As they did not report the OS of curable patients separately in the surgery alone group, comparison with other clinical trials that included exclusively curable patients is almost impossible. However, the tumors resected in the control group were not more advanced than those included in the INT 0116 or JCOG studies.

In this century, six other articles reporting the results of RCTs on adjuvant chemotherapy with surgery alone as control could be found in the Western world.<sup>11–16</sup> Only one of these, with a small sample size, showed a statistically significant difference of OS between adjuvant chemotherapy and surgery alone.

There have been five articles reporting the results of RCTs in Japan, having surgery alone as the control arm, after 2000.<sup>17–21</sup> The first three failed to prove the efficacy of adjuvant chemotherapy. One of them, JCOG9206-1, showed some difference that might have been significant if the sample size had been large enough. Nakajima et al. reported the results of the N-SAS-GC study to evaluate the efficacy of UFT for pT2 pN1-2 patients.<sup>20</sup> Although this study was positive to show the efficacy of high-dose UFT for patients with T2N1–2, the number of enrolled patients was just 38% of the projected sample size, and the OS and RFS of the control arm was about 10% worse than the other Japanese study, JCOG9206-1, for the same population in the same decade.<sup>18</sup> Therefore, confirmation is needed to apply this result to clinical practice. The most recent study, ACTS-GC, showed clearly the benefit of S-1 monotherapy as postoperative adjuvant chemotherapy for stage II/III patients who underwent D2 dissection.<sup>21</sup> In the subgroup analysis, all the subpopulations showed the same tendency (HR < 1), showing applicability for all stage II/III patients. Grade 3/4 adverse events were less than 7%; 6 months compliance was about 80% and that at 1 year was 65%. S-1 monotherapy after curative surgery was therefore feasible and effective to improve the OS and RFS of patients with this stage. Now, this treatment is regarded as the standard of care of stage II/III gastric cancer patients in Japan.

The role of radiotherapy after D2 dissection is controversial. Theoretically, it means duplication of local control for possible lymph node metastasis. Subgroup analysis of the INT 0116 study showed no benefit of CRT in the patients who underwent D2 dissection, although the interaction was not statistically significant because the number of those undergoing D2 dissection was too small. One Korean institution is carrying out a RCT comparing D2 surgery alone versus D2 + CRT to evaluate the efficacy of CRT after D2 dissection. As the control arm of this study remains surgery alone, the results must be carefully interpreted. If the results of this study show a clear benefit of chemoradiotherapy after D2 dissection, we might consider some trials comparing D2 + CRT versus D2 + chemotherapy.

In conclusion, standard treatment for curable advanced gastric cancer in Japan is D2 surgery followed by adjuvant chemotherapy by S-1 for 1 year.



## References

1. Sasako M (2004) Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol* 9:346–351
2. Fielding J (1989) Gastric cancer: different diseases. *Br J Surg* 76:1227
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725–730
4. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. (1999) Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340(12):908–914
5. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. (1999) 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* 79(9–10):1522–1530
6. Brennan MF (1999) Lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340:956–957
7. Sasako M, Saka M, Fukagawa T, et al. (2007) Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg* 24:101–107
8. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. (2006) Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:309–315
9. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. (2006) Randomized phase III trial of standard D2 versus D2 + Para-aortic lymph node (PAN) dissection (D) for clinically M0 advanced gastric cancer: JCOG9501. Presented at 2006 ASCO Annual Meeting, Atlanta, GA, June 2–6, 2006 (abstract)
10. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20
11. Neri B, Andreoli F, Boffi B, et al. (2001) Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow up. *Br J Cancer* 84:878–880
12. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, et al. (2002) Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 13:299–307
13. Chipponi J, Hugier M, Pezet D, et al. (2004) Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Am J Surg* 187:440–445
14. Bouché O, Ychou M, Burtin P, et al. (2005) Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 16:1488–1497
15. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, et al. (2006) Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG. *Ann Oncol* 17:262–269
16. De Vita F, Giuliani F, Orditura M, et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol* 18:1354–1358
17. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. (1999) Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomized trial. *Lancet* 354:273–277
18. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al. (2003) 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
19. Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al. (2005) 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. Presented at the 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium, Hollywood, FL, January 27–29, 2005 (abstract)
20. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al. (2007) Randomized controlled study of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 94:1468–1476
21. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810–1820
22. Kim SK, Lim DH, Lee JY, et al. (2005) An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiotherapy in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol* 63:1279–1285

## D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer

Mitsuru Sasako, M.D., Takeshi Sano, M.D., Seiichiro Yamamoto, Ph.D., Yukinori Kurokawa, M.D., Atsushi Nashimoto, M.D., Akira Kurita, M.D., Masahiro Hiratsuka, M.D., Toshimasa Tsujinaka, M.D., Taira Kinoshita, M.D., Kuniyoshi Arai, M.D., Yoshitaka Yamamura, M.D., and Kunio Okajima, M.D.,  
for the Japan Clinical Oncology Group

---

### ABSTRACT

---

#### BACKGROUND

Gastrectomy with D2 lymphadenectomy is the standard treatment for curable gastric cancer in eastern Asia. Whether the addition of para-aortic nodal dissection (PAND) to D2 lymphadenectomy for stage T2, T3, or T4 tumors improves survival is controversial. We conducted a randomized, controlled trial at 24 hospitals in Japan to compare D2 lymphadenectomy alone with D2 lymphadenectomy plus PAND in patients undergoing gastrectomy for curable gastric cancer.

#### METHODS

Between July 1995 and April 2001, 523 patients with curable stage T2b, T3, or T4 gastric cancer were randomly assigned during surgery to D2 lymphadenectomy alone (263 patients) or to D2 lymphadenectomy plus PAND (260 patients). We did not permit any adjuvant therapy before the recurrence of cancer. The primary end point was overall survival.

#### RESULTS

The rates of surgery-related complications among patients assigned to D2 lymphadenectomy alone and those assigned to D2 lymphadenectomy plus PAND were 20.9% and 28.1%, respectively ( $P=0.07$ ). There were no significant differences between the two groups in the frequencies of anastomotic leakage, pancreatic fistula, abdominal abscess, pneumonia, or death from any cause within 30 days after surgery (the rate of death was 0.8% in each group). The median operation time was 63 minutes longer and the median blood loss was 230 ml greater in the group assigned to D2 lymphadenectomy plus PAND. The 5-year overall survival rate was 69.2% for the group assigned to D2 lymphadenectomy alone and 70.3% for the group assigned to D2 lymphadenectomy plus PAND; the hazard ratio for death was 1.03 (95% confidence interval [CI], 0.77 to 1.37;  $P=0.85$ ). There were no significant differences in recurrence-free survival between the two groups; the hazard ratio for recurrence was 1.08 (95% CI, 0.83 to 1.42;  $P=0.56$ ).

#### CONCLUSIONS

As compared with D2 lymphadenectomy alone, treatment with D2 lymphadenectomy plus PAND does not improve the survival rate in curable gastric cancer. (ClinicalTrials.gov number, NCT00149279.)

From the Gastric Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo (M.S., T.S.); the Japan Clinical Oncology Group Data Center, National Cancer Center, Tokyo (S.Y., Y.K.); the Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata (A.N.); the Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center, Matsuyama (A.K.); the Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka (M.H.); the Department of Surgery, Osaka National Hospital, Osaka (T.T.); the Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa (T.K.); the Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo (K.A.); the Department of Surgery, Aichi Cancer Center, Nagoya (Y.Y.); and Osaka Medical College, Osaka (K.O.) — all in Japan. Address reprint requests to Dr. Sasako at the Department of Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan, or at msasako@hyo-med.ac.jp.

N Engl J Med 2008;359:453-62.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

Reprinted from THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

(ISSN 0028-4793) Vol. 359:453-462 (July 31, 2008).

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Printed in the U.S.A. Fax: (781) 893-8103 www.nejm.org

**G**ASTRIC CANCER IS THE SECOND LEADING cause of cancer death worldwide, although its incidence is decreasing.<sup>1</sup> About 60% of new cases of gastric cancer occur in eastern Asia; the incidence of new cases in Japan is 100,000 per year. Chemotherapy helps to prolong survival in cases of advanced disease, but surgical resection is the most effective treatment for curable gastric cancer. Reports from the Gastric Cancer Registry and other retrospective studies<sup>2-4</sup> have made radical gastrectomy with extended (D2) removal of regional lymph nodes the standard for the treatment of curable gastric cancer in Japan. Two randomized, controlled European trials that compared the less extended D1 dissection with the D2 procedure failed to show a survival benefit for D2 dissection,<sup>5,6</sup> but lack of experience with the surgical procedure and with postoperative care were thought to account for the poor outcome of patients who underwent D2 lymphadenectomy.<sup>7-9</sup> In 2001, the American Intergroup 0116 study showed that chemoradiotherapy after limited lymphadenectomy (D0 or D1) decreased the local recurrence rate and increased long-term survival,<sup>10</sup> a result suggesting that chemoradiotherapy eliminates the residual lymph-node metastases that could be removed by D2 lymphadenectomy. In 2006, a randomized trial in Taiwan showed a significant benefit in overall survival for a D2 or D3 procedure as compared with D1 dissection, with no increase in operative mortality.<sup>11</sup> These trials indicate that adequate local control is essential for the treatment of gastric cancer. Hence, the standard of care for curable gastric cancer in eastern Asia and the United States is either gastrectomy with D2 lymphadenectomy and without postoperative chemoradiation or D0 or D1 gastrectomy with postoperative chemoradiation.<sup>12-14</sup>

Once the gastric tumor invades the subserosa (stage T2b), the serosa (stage T3), or the adjacent structures (stage T4), metastases can spread to the para-aortic lymph nodes, which are termed N3 nodes according to the *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*, second English edition,<sup>15</sup> and M1 nodes according to the International Union Against Cancer (UICC) tumor–node–metastasis (TNM) classification.<sup>16</sup> In advanced gastric cancer, the incidence of microscopic metastases in the para-aortic region is 10 to 30%.<sup>17-19</sup> Because the 5-year overall survival rate of patients with para-aortic nodal metastases can be as high as 20% after systematic dissection,<sup>20</sup> extensive surgery has been performed in Japan since the 1980s for stage T2b,

T3, and T4 gastric cancers. However, to our knowledge there has never been a large prospective study to investigate whether para-aortic nodal dissection (PAND) for gastric cancer has a survival benefit. Here we report the final results of a multi-institutional, randomized, controlled trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9501) that was conducted to determine whether the addition of systematic PAND to standard gastrectomy with D2 lymphadenectomy improves survival rates among patients with curable gastric cancer. An interim analysis found no differences between the two procedures in the rates of short-term major complications or in-hospital death.<sup>21</sup>

---

## METHODS

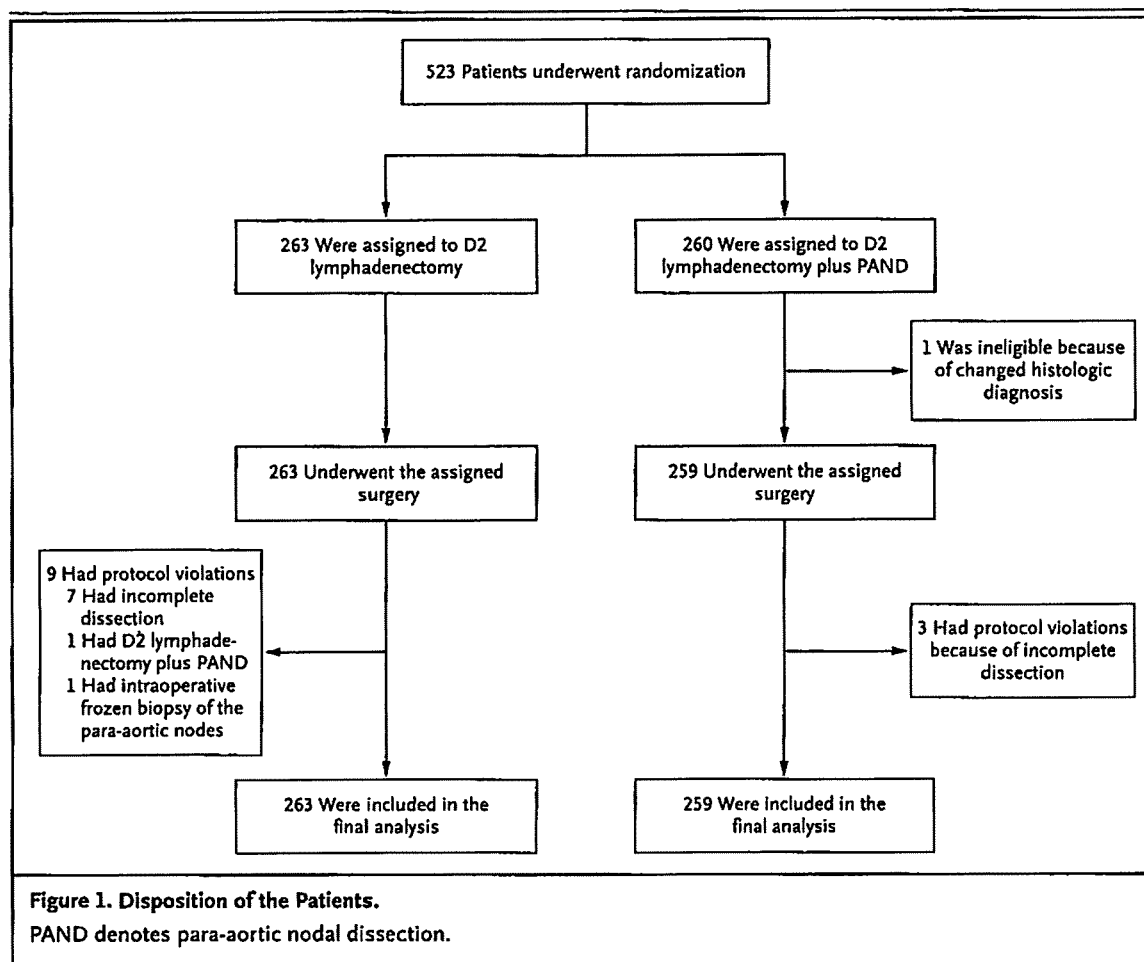
---

### ELIGIBILITY

In this trial, we enrolled patients who were younger than 75 years of age and who had histologically proven gastric adenocarcinoma that was considered potentially curable. Additional eligibility criteria, as determined from intraoperative findings, were the presence of a stage T2b, T3, or T4 tumor, the absence of gross metastases to the para-aortic nodes, and negative cytologic findings in peritoneal-lavage fluid. Diagnosis of metastases by examination of frozen sections of para-aortic nodes was not allowed, because sampling of the nodes would involve dissection. The study protocol was approved by the JCOG protocol review committee and the institutional review boards of each of the 24 participating hospitals. In accordance with JCOG policy in 1995 (the year in which enrollment began), all patients gave written informed consent before undergoing randomization.

### RANDOMIZATION AND DATA MANAGEMENT

After confirming the eligibility of the patient during surgery, the surgeon contacted the JCOG Data Center by telephone to receive a randomly generated assignment of the patient to standard D2 lymphadenectomy alone or D2 lymphadenectomy plus PAND. Assignments were made by the minimization method according to clinical T stage (T2b vs. T3 or T4), Borrmann macroscopic type (type 0, 1, or 2 vs. type 3 or 5), and institution (patients with Borrmann type 4 tumors were excluded because there was no chance of cure for such patients if they had para-aortic nodal metastases). The surgeon then performed the assigned operation according to the methods described in the protocol.



The JCOG data center performed data management, central monitoring, and statistical analysis. The center also provided twice-yearly monitoring reports, each of which was submitted to and reviewed by an independent JCOG data and safety monitoring committee. None of the surgeons who performed the operations were involved in data analysis. For quality assurance, the JCOG audit committee made site visits to monitor whether the study was being conducted according to protocol.

#### SURGERY

D2 lymphadenectomy alone and D2 lymphadenectomy plus PAND were performed as described previously.<sup>21,22</sup> The dissected lymph nodes were classified according to the *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*, first English edition.<sup>23</sup> The method of reconstruction of the gastrointestinal tract was not specified.

During the planning of the study, all participating surgeons reached agreement concerning the

technical details of both procedures. All operations either were performed by surgeons who had previously performed more than 100 gastrectomies with D2 dissection or took place at institutions with specialized units where more than 80 gastrectomies were performed annually. In addition to reviewing the twice-yearly monitoring reports, the surgeons observed videos of both types of procedures obtained in a sample of patients (at least three patients from each institution during the course of the study) and discussed the technical details of the operations to ensure uniformity of treatment. To assess adherence to the lymphadenectomy protocol, the dissection status of all regional nodal stations and the number of dissected nodes in the para-aortic area were recorded on case report forms, which were also reviewed by the surgeons.

#### POSTOPERATIVE EVALUATION

Pathologic findings were categorized according to the first English edition of the *Japanese Classifica-*