

図 4

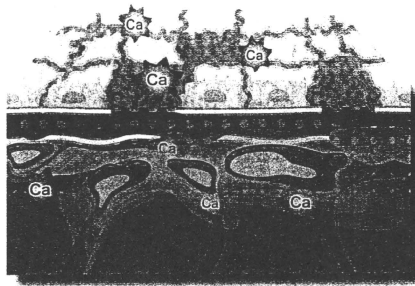


図 5

表面から sub-methotielial layer への浸透距離は明らかではなく、限定的であると考えられる。現在のところ、浸透距離が判明している薬剤の中では cisplatin の 2 mm が最も長い距離である<sup>11)</sup>。Paclitaxel がそれ以上の浸透距離を持つと仮定しても、癌細胞の着床・増殖により肥厚した sub-methotielial layer の全層に浸透するとは考え難い。つまり sub-methotielial layer 深層に存在する癌細胞に対する治療には別の手段を講じる必要がある。幸いにもこの sub-methotielial layer には豊富な血管・リンパ管を含む脈管系が存在する。また S-1 と paclitaxel は全身投与すると脈管系を介

して腹水への移行が良好であるという特徴を持つ。この両者の特徴を利用し、S-1 と paclitaxel を全身投与することにより、腹腔内へ移行した両者が残存する sub-methotielial layer 深層に存在する癌細胞を治療し、また paclitaxel の腹腔内投与で残存している可能性がある中皮細胞近傍に存在する癌細胞ならびに腹腔内に遊離する癌細胞を治療しようというのが、腹腔内投与と経静脈的投与という全く異った投与方法を併用した本治療方法 (Hybrid Chemotherapy) のコンセプトである (図 5)。

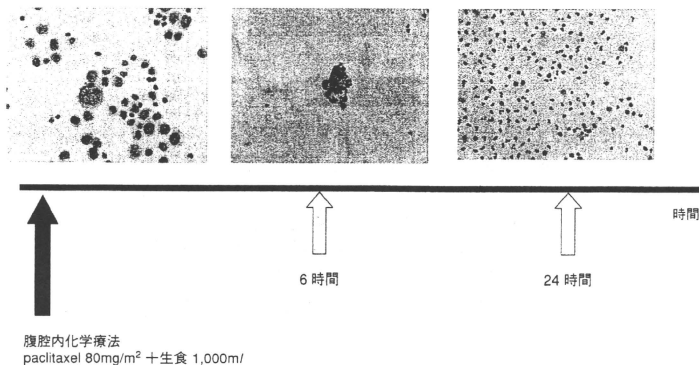


図6 Paclitaxel 腹腔内投与後の殺細胞効果

## 2. 抗癌剤の腹腔内投与が単回である理由

腹腔内へ投与した paclitaxel の腹腔内遊離癌細胞への影響を経時的に細胞診で検討してみると、腹腔内投与後 6 時間後には癌細胞に変性が出現し、24 時間後にはほとんどの癌細胞に apoptosis 様の変化が認められた (図 6)。これは全身投与では到底得ることのできない濃度の抗癌剤に癌細胞が直接接触したことにより得られた効果だと考えている。つまり腹腔内投与は単回であれこのような効果を得ることができる。また複数回の腹腔内投与を行うためには腹腔用ポートを留置する必要がある。腹腔用ポートには感染等の管理に関するトラブルも少数例ながら生じることが知られており、当然、ポートを必用としない単回投与にはこのような心配はない。また抗癌剤治療は化学療法センター (近畿大学では通院治療センターと称している) を利用した外来通院での治療が主体となりつつあり、ポートの留置は自宅での日常生活の質を低下させる可能性もある。加えて上述のように腹腔内投与した抗癌剤の腹膜深層への浸透距離は限られており、腹腔内投与を繰り返し行ってもこの浸透距離が飛躍的に延長するとは考え難

い。以上の理由により、現在のところ抗癌剤の腹腔内投与は単回としている。

## 3. 治療成績

近畿大学医学部外科では、大型 3 型胃癌や 4 型胃癌など臨床的に腹膜播種を高率に疑う胃癌症例に対しては、基本的に開腹手術に先立ち、まず診断的腹腔鏡を施行している。その結果、肉眼的に腹膜播種を確認した症例には本治療法を施行している。レジメンは、まず腹腔内化学療法として腹膜播種確認時に paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水 1,000 ml に溶解し腹腔内に投与する。腹腔内に投与した薬液のドレナージは行わない。引き続き施行する全身化学療法は、可能な限り腹腔内投与後 14 日以内に施行することを原則とし、レジメンは OGS (大阪消化管がん化学療法研究会) 0105 のレジメンに則り、paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> を Day 1 と 8 に投与、S-1 は通常量 (800 mg/m<sup>2</sup>) を Day 1 から 14 まで経口投与し、これを 3 週ごとに繰り返した (図 7)<sup>12)</sup>。

現在まで 36 例に本治療法を施行した。その内訳は男性 : 23 例、女性 : 13 例で年齢の中央値は 64 歳 (22-75)、PS は 0 : 34 例、1 : 2 例であった (表 1)。本治療法による有害事象は、Grade 3

- 種に対する Taxane 系抗癌剤 (Paclitaxel) を用いた腹腔内化学療法の可能性. 癌と化療 12: 2164-2167, 2002
- 8) Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, et al: Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 47(9): 2486-2493, 1987
  - 9) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al: Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 58(3): 191-197, 200
  - 10) Osugi H, Takada N, Takemura M, et al: Oral fluoropyrimidine anticancer drug TS-1 for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Oncol Rep* 9(4): 811-815, 2002
  - 11) Los G, van Vugt MJ, Pinedo HM: Related Articles, Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer* 69(2): 235-241, 1994
  - 12) 後藤昌弘, 川部伸一郎, 瀧内比呂也: 進行・再発胃癌における S-1 + Weekly Paclitaxel 併用療法の検討. 癌と化療 33 Supplement I: 91-94, 2006
  - 13) Cordes N, Plasswilm L, Sauer R: Interaction of paclitaxel (Taxol) and irradiation. In-vitro differences between tumor and fibroblastic cells. *Strahlenther Onkol* 175(4): 175-181, 1999
  - 14) Kurita A, Kikuchi S, Kakita A: Immunohistochemical study of collagen synthesis in an in-vitro model of scirrhous carcinoma of the stomach. *Hepatogastroenterology* 49(47): 1235-1238, 2002

## 腹膜播種陽性胃癌症例に対する集学的治療

今野元博<sup>1)2)</sup>／安田卓司<sup>1)</sup>／今本治彦<sup>1)</sup>／新海政幸<sup>1)</sup>／彭英峰<sup>1)</sup>／安田篤<sup>1)</sup>／白石治<sup>1)</sup>／武本智樹<sup>1)</sup>／西山厚子<sup>1)</sup>／岩間密<sup>1)</sup>／中森康浩<sup>1)</sup>／伊藤龍生<sup>3)</sup>／佐藤隆夫<sup>3)</sup>／奥野清隆<sup>1)2)</sup>／塩崎均<sup>1)</sup>／大柳治正<sup>1)</sup>

近畿大学医学部 1)外科 2)附属病院遠隔治療センター 3)病理

### I. はじめに

腹膜播種を伴う胃癌は急速に進展することが知られており、そのため腹水の貯留、腸管閉塞、尿管閉塞による水腎症などを引き起こすことが多い。いったんこのような病状が生じると全身状態は急速に悪化し、患者の予後は極めて不良となる。現行の「胃癌取扱い規約」（第13版）では、腹膜播種陽性症例(P1)はもちろんのこと、腹膜播種が成立する前段階と考えられている腹腔内に癌細胞が散布された状態(腹腔細胞診陽性:CY1)ですら Stage IVと位置づけている<sup>1)</sup>。

しかし腹腔を、諸臓器を包み込む1枚の膜として捉えた場合、局所療法が有用である可能性が示唆される。また、近年上市された新規抗癌剤を有効に使用することにより、これらの病態に対して積極的な集学的治療が行える可能性が表れてきた。

本稿ではわれわれの施行している腹膜播種陽性症例に対する簡便かつ外来入院で治療継続が可能なPaclitaxel腹腔内投与と逐次S-1+Weekly Paclitaxel併用療法(Hybrid Chemotherapy:HC)を中心とした集学的治療法の現在までの治療成績について述べる。

### II. ターゲットである腹膜播種巢の存在部位

癌細胞が胃の漿膜を超えて浸潤、もしくは脈管系を介して腹腔内に遊離すると、この癌細胞は上皮細胞が表面を覆う腹膜上層だけではなく、癌細胞の腹腔内遊離により肥厚したsub-methotetial layerに浸潤し病巣を形成する<sup>2)</sup>。つまり腹膜播種を制御するためには、①腹腔内に遊離する癌

細胞、②上皮細胞近傍に存在する癌細胞、③sub-methotetial layer深層に存在する癌細胞、これら三つの領域を標的としなければならない。

この3領域に存在する癌細胞を効率的に制御するために、われわれは抗癌剤の腹腔内投与に逐次全身化学療法を組み合わせた治療方法:HCを臨床研究として施行している。HCの理論的根拠などは他稿を参照いただきたい<sup>3,4)</sup>。

### III. 実際の治療方法

近畿大学医学部外科では、大型3型胃癌や4型胃癌など臨床的に腹膜播種を高率に疑う胃癌症例に対しては、基本的に開腹手術に先立ち、まず診断的腹腔鏡を施行している。その結果、肉眼的に腹膜播種を確認した症例を本治療法の対象としている。

レジメンは、まず、腹腔内化学療法として診断的腹腔鏡施行時に paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>を生理食塩水1,000mlに溶解し腹腔内に投与する。腹腔内に投与した薬液のドレナージは行わない。引き続き施行する全身化学療法は、腹腔内投与後14日以内に施行することを原則とした。レジメンは大阪消化管がん化学療法研究会(OGSG)0105のレジメンに則り<sup>5)</sup>、paclitaxel 50mg/m<sup>2</sup>をDay 1と8に投与、S-1は通常量(800mg/m<sup>2</sup>)をDay 1から14まで経口投与、これを3週ごとに繰り返し、少なくとも3サイクル施行することとした(図1)。

### IV. 治療成績

現在まで46例に本治療法を施行した。その内訳は男性:29例、女性:17例で年齢の中央値は

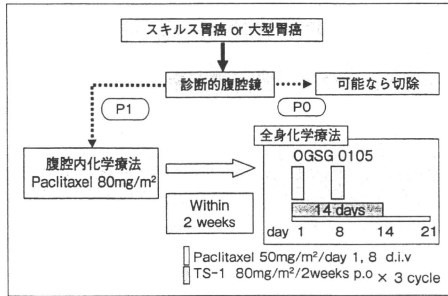


図1 近畿大学外科における腹膜播種を疑う症例に対する臨床試験

表1 患者背景

症例数	46例
年齢中央値 (range)	63.5(22~75)
年齢平均	60.3
性別 男/女	29 / 17
PS 0/1	43/3
肉眼型 スキルス / その他	30 / 16

表2 Hematologic toxicity (n=46)

有害事象	Grade				
	1	2	3	4	≥3(%)
白血球減少	9	8	7	0	15
好中球減少	7	12	7	5	26
Hb 減少	16	18	6	1	15
血小板減少	15	0	1	0	2

(NCI-CTC 2.0 Grade)

表3 臨床検査値異常 (n=46)

有害事象	Grade				
	1	2	3	4	≥3(%)
GOT	15	3	0	1	2
GPT	18	2	2	1	6
T.Bil	10	7	0	1	2
クレアチニン	4	1	1	0	2

(NCI-CTC 2.0 Grade)

63.5歳(22~75), PSは0:43例, 1:3例であった(表1)。本治療法による有害事象は、血液毒性としてGrade 3以上の好中球減少が12例(26%) (表2)。また、Grade 4の臨床検査値異常が1例(2%)発現したが、重篤な症状発現には至らなかった(表3)。全症例の現在までの生存期間中央値は475日で、1年生存率は65.2%、2年生存率は34.5%、3年生存率は17.8%であった。

また、2005年から、腹膜播種巣へのHCの抗腫瘍効果が望まれる症例には、更なる治療成績の向上を目指し、胃切除の付加を前提とした2nd look laparoscopyを行った。

## V. 腹膜播種巣に対する治療効果の判定

これらの症例に胃切除を付加するにはCY0, P0が必要不可欠な条件と考える。しかし術前のCTなどの臨床所見では腹膜播種の確診を得ることができない症例が本臨床試験の対象症例である。当然、HC後の腹膜播種巣に対する治療効果も臨床所見では判断しがたい。

したがって現在われわれは原発巣もしくは転移リンパ節に対する抗腫瘍効果をもって、腹膜播種巣に対する治療効果を推測している。つまり原発巣や転移リンパ節への抗腫瘍効果が得られた症例は、腹膜播種巣に対する抗腫瘍効果も得られているであろうと考え、2nd look laparoscopyを施行している。

しかし、腹膜播種巣は、腹腔内化学療法により経静脈的投与された抗癌剤よりAUCで比較すると約1,000倍の薬剤と直接接触する<sup>4)</sup>。つまり原発巣とは全く異なった薬物動態下に存在する。

この状況下におかれる腹膜播種巣に対する治療効果と、経静脈的経路で薬剤がdeliveryされる原発巣や転移リンパ節巣に対する治療効果の違いは

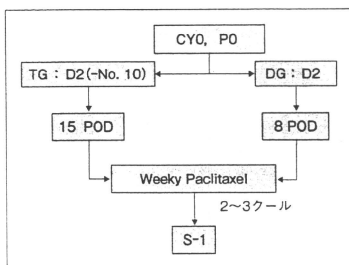


図 2 2nd look laparoscopy 以降の治療方針

今後の検討課題である。

## VI. 2nd look laparoscopy による評価と胃切除術

再度行う腹腔鏡検査では腹腔洗浄細胞診ならびに腹膜生検を行う。特に肉眼的には播種を疑う病巣でも病理組織学的には瘢痕組織であることが多く、播種を疑う病巣の生検は必須と考えている。両者とも陰性の場合にのみ D2 郭清を伴う胃切除術を施行する。

この化学療法は National Cancer Institut (NCI) の Dictionary Cancer Terms で言う Induction therapy であり、胃切除は additional therapy としての役割を持つ。当然術後早期の化学療法追加が必要であるため、胃全摘の場合、当科では基本的に脾臓を温存している。この場合、リンパ節郭清の範囲は正確には D2-No.10 となる。

## VII. 術後化学療法

化学療法後に徹底したリンパ節郭清を伴った胃切除を施行した患者の術後化学療法に対する compliance 不良であると予想される。その欠点を克服するために、比較的 compliance が良好である paclitaxel の分割投与 (weekly paclitaxel) から化学療法を開始している (図 2)。また、これらの症例は PTX の responder であり、理にかなった術後化学療法と考えている。

また、体内の癌細胞が最も少ない状況で化学療法を施行することが最善と考えられるため、幽門

側胃切除では 7POD を、胃全摘術では 14POD を目処に術後化学療法を開始している。

## VIII. 化学療法による down staging

この治療方法を用いて現在までに 13 症例に胃切除を行った。これらの症例では腹膜浅層はもちろん、深層に存在する播種にも瘢痕化が認められた (図 3)。化学療法の効果を、HC 前の臨床もしくは手術所見 (HC 前) と、手術後の病理所見 (HC 後) で比較検討した。胃壁深達度では HC 前には全例が T3 であったのが、HC 後には 12 例が T2 以下であった。しかしリンパ節転移について検討してみると、HC 前には N2 と判断した症例が 4 例であったが、HC 後 down staging が認められた症例は 1 例のみであった。また、HC 前に 9 例を N1 と判断したが、HC 後の判定では N2: 2 例、N1: 1 例、N0: 6 症例であった。加えてリンパ節周囲の脂肪織に癌細胞の遺残が認められる症例も 3 例経験した。これら 3 症例のうち 2 例は HC 前に N2 と判断した症例であった。

これは二つの問題点を提示していると考えられる。一つは CT などによる術前のリンパ節転移の診断精度にかかわる問題点、他は N2 症例に対する HC の治療効果に関する問題である。播種性転移とリンパ行性転移、この両者とも高度な進展様式を示す胃癌患者に対しては、他の治療 modality が必要なのかもしれない。

## IX. おわりに

腹膜播種の子後は数か月と不良で、その残された数か月さえ、ほとんどの症例が腹水貯留などのために quality of life は著しく損なわれる。また、腹膜播種を伴う胃癌の組織型は分化が不良な場合がほとんどで、多くの抗癌剤に対して抵抗を示す。

本稿ではこのような理由で従来対象となり難かった腹膜播種に対する治療の可能性を示唆した。今後、分子標的治療薬を含めた腹膜播種に対し更に有効な抗癌剤の開発が望まれる。

## 文献

- 1) 日本胃癌学会 (編)：胃癌取扱規程、第 13 版、金原出版。

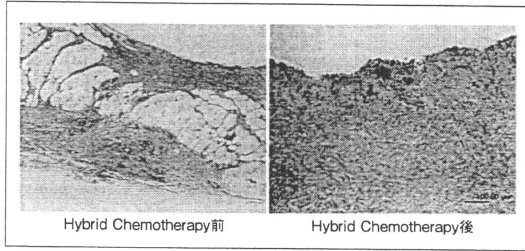


図3 Hybrid Chemotherapy 後の腹膜播種巣の変化

- 1999.
- 2) 今野元博：腫瘍性および炎症性反応上皮細胞の実験的形態学的研究。近畿大医誌(Med J Kinki Univ). 1995；20：105-119.
  - 3) 今野元博，安田卓司，今本治彦，他：腹膜播種 化学療法-抗癌剤腹腔内投与・全身化学療法-。日本臨床(増刊号)胃癌-基礎・臨床のアップデート-。2008；66：592-602.
  - 4) 今野元博，安田卓司，平井紀彦，他：抗癌剤単回腹腔内投与+逐次全身投与療法の腹膜播種を伴う胃癌症例に対する効果。癌の臨床。2008；54：329-336.
  - 5) Narahara H, Fujitani K, Takiuchi H, et al: Phase II Study of a Combination of S-1 and Paclitaxel in Patients with Unresectable or Metastatic Gastric Cancer. Oncology. 2008；74(1-2)：37-41.

## Complete response to preoperative chemoradiotherapy in highly advanced gastric adenocarcinoma

Hironori Shigeoka, Haruhiko Imamoto, Yasumasa Nishimura, Taro Shimono, Hiroshi Furukawa, Hiroshi Imamura, Takushi Yasuda, Hitoshi Shiozaki

Hironori Shigeoka, Haruhiko Imamoto, Takushi Yasuda, Hitoshi Shiozaki, Department of Surgery, Kinki University School of Medicine, Osaka 589-8511, Japan  
Yasumasa Nishimura, Department of Radiation Oncology, Kinki University School of Medicine, Osaka 589-8511, Japan  
Taro Shimono, Department of Radiology, Kinki University School of Medicine, Osaka 589-8511, Japan  
Hiroshi Furukawa, Hiroshi Imamura, Department of Surgery, Sakai Municipal Hospital, Osaka 590-0064, Japan  
Author contributions: Shigeoka H, Imamoto H, Nishimura Y, Shimono T, Furukawa H, Imamura H, Yasuda T and Shiozaki H contributed to the oncological part; Shigeoka H wrote the paper with the assistance of Shiozaki H.

Correspondence to: Hironori Shigeoka, MD, Department of Surgery, Kinki University School of Medicine, 377-2, Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan. [shigeoka@surg.med.kindai.ac.jp](mailto:shigeoka@surg.med.kindai.ac.jp)  
Telephone: +81-72-3660221-3111 Fax: +81-72-3677771

Received: January 21, 2010 Revised: February 20, 2010

Accepted: February 27, 2010

Published online: June 15, 2010

left adrenalectomy. No cancer cells were detected in the resected specimen either in the primary lesion or lymph nodes, thus confirming a pathologically CR to CRT (CR grade 3). The patient has been stable and well without any evidence of recurrence for 48 mo after surgery. Such a preoperative CRT regimen might therefore be very effective for treatment of some advanced gastric cancers.

© 2010 Baishideng. All rights reserved.

**Key words:** Complete response; Gastric cancer; Cisplatin; Chemoradiation; Neoadjuvant therapy

**Peer reviewer:** Marius Raica, Professor, Department of Histology and Cytology, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Pta Eftimie Murgu 2, 300041, Timisoara, Romania

Shigeoka H, Imamoto H, Nishimura Y, Shimono T, Furukawa H, Imamura H, Yasuda T, Shiozaki H. Complete response to preoperative chemoradiotherapy in highly advanced gastric adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2(6): 282-286  
Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v2/i6/282.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v2.i6.282>

### Abstract

This report presents a case of highly advanced gastric cancer that achieved a histologically complete response (CR) to preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus low-dose Cisplatin. A 60-year-old male patient underwent FDG positron emission tomography (PET) during a routine health examination. The patient was found to have swollen paraaortic lymph nodes. Shortly thereafter, he was diagnosed with gastric carcinoma with a type 2 tumor in the antrum with paraaortic lymph node metastases based on FDG-PET, endoscopic examination and abdominal computed tomography. After the completion of chemoradiation therapy (CRT), the tumor and the paraaortic lymph node metastases disappeared. The patient underwent surgery 5 wk after the completion of CRT, including a subtotal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction, D3 lymph node dissection and a

### INTRODUCTION

Surgical therapy and endoscopic resection is the primary treatment for gastric carcinoma. However, for patients with stage IV advanced gastric cancer the prognosis is unfavorable even if macroscopically curative resection is performed.

Several new perioperative adjunctive approaches (neoadjuvant and/or adjuvant) for highly advanced gastric cancer have been explored<sup>[1-4]</sup>. Although a high incidence of partial response by chemotherapy with S-1 plus Cisplatin has been reported, a pathologically complete response (CR) is seldom observed with this combination. Therefore, chemoradiation therapy (CRT) has attracted considerable



attention as a breakthrough for treating cases of highly advanced gastric cancer.

This report presents the case of a patient initially diagnosed with an unresectable advanced gastric cancer who was successfully treated by preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus low-dose Cisplatin. The patient achieved a histologically CR that continued to a long-term survival of more than four years without any recurrence.

## CASE REPORT

A 60-year-old male patient was found to have swollen paraaortic lymph nodes by FDG positron emission tomography (PET) (Figure 1A) during a routine health examination. The patient had no complaints and no palpable mass was found by an abdominal physical examination. The serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen (CA) 19-9 levels were negative, 2.0 mg/mL and 9 U/mL respectively. The serum sIL-2R level was 669 U/mL which was slightly increased over normal levels. The blood chemistry findings were all normal and the hemoglobin level was 15.9 g/dL. The chest X-ray was also normal. Gastrointestinal fiberoscopy showed a type 2 gastric carcinoma in the antrum (Figure 2A). An endoscopic biopsy revealed an intestinal type adenocarcinoma (moderately differentiated tubular adenocarcinoma; Figure 2B). Previously, the patient had undergone a gastrointestinal endoscopic examination almost every year. Unfortunately, he did not have an endoscopic examination in the year prior to the FDG-PET since there had been no symptoms such as stomach pain.

Abdominal computed tomography (CT) also revealed lymph node metastases in the paraaortic region (Figure 3A and B). Therefore, this case was diagnosed to have stage IV advanced gastric carcinoma using the Japanese classification of gastric carcinoma (cT2, cN3, cH0, cP0, cM0). Stage IV gastric cancer was also indicated by the UICC TNM classification because of the paraaortic lymph node metastasis.

Preoperative CRT was administered since the tumor was apparently too advanced to be curatively resected. A 10 MV X-ray was used. The daily fractional dose of radiation therapy was 1.8 or 2 Gy, administered 5 d a week. The radiation treatment was delivered through the anterior and orthogonal lateral portals with 45-degree wedges. The radiation fields included the body and antrum of the stomach, the perigastric lymph nodes and the lower paraaortic lymph nodes. Concurrent chemotherapy was combined with radiation therapy of 40 Gy over 22 fractions for 5 wk. S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) was administered orally at a dose of 120 mg/d on days 1-14 and at a dose of 80 mg/d on days 21-34 and 17 doses of CDDP (7 mg/d) were infused for 1 h prior to radiation therapy. The dose of S-1 in the latter half was reduced to 80 mg/d due to adverse reactions (grade 2 leukocytopenia and grade 2 fatigue). The tumor and the paraaortic lymph node metastases completely disappeared at the completion of CRT (Figure 3C and D) thus leaving a tiny area of erosion on the mucosa of the

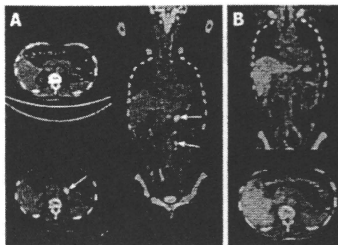


Figure 1 F-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) computed tomography (CT) findings. A: FDG-PET/CT showing lymph node metastases in the paraaortic region (arrows); B: After chemoradiation therapy (CRT), FDG-PET/CT demonstrated a marked reduction of the lymph nodes.

antrum (Figure 2C). Grade 3 leukocytopenia and grade 2 thrombocytopenia were the only adverse effects observed after CRT.

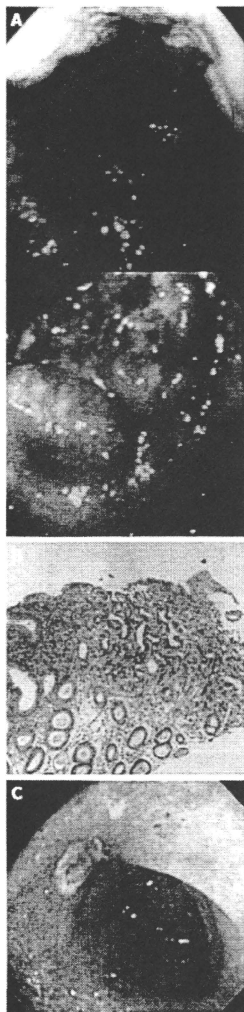
Five weeks after the completion of CRT, the patient underwent surgery, including a subtotal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction, D3 lymph node dissection and a left adrenalectomy (Figure 4A and B). No cancer cells were detected in the resected specimens in the primary lesion (Figure 4C) or in the lymph nodes (Figure 4D), confirming a pathologically CR (CR grade 3).

The patient had no surgical complications and was discharged from the hospital 10 d after surgery. The patient received no adjuvant chemotherapy and is presently alive and well at 48 mo after surgery with no evidence of recurrence.

## DISCUSSION

Gastric cancer is one of the most frequent malignant tumors in the world. A gastric cancer screening program was introduced in the 1960s in Japan as a public health service. Since that time, the proportion of early stage gastric cancer has been increasing. However, highly advanced gastric cancer patients such as the current patient are still frequently diagnosed. The patient described in this case report was initially found to have swollen paraaortic lymph nodes by FDG-PET during a routine health examination. He subsequently underwent gastrointestinal fiberoscopy which revealed a type 2 tumor in the antrum. Thereafter, an endoscopic biopsy revealed an intestinal type adenocarcinoma. FDG-PET is usually not used to detect or stage gastric cancer. Chen *et al.*<sup>[1]</sup> reported that FDG-PET demonstrated an increased uptake in 64 of 68 patients (sensitivity 94%) and also improved the preoperative TNM staging of adenocarcinoma. FDG-PET was therefore found to be very useful in this case. In addition, it may also be complementary to CT scans for the preoperative staging of gastric cancer.

Because this case was diagnosed to have stage IV ga-



**Figure 2** Gastrointestinal fiberoscopy (GIF) and preoperative biopsy findings. A: GIF before CRT demonstrating advanced type 2 gastric cancer at the antrum; B: Microscopic finding of the biopsy specimen obtained from the tumor, showing intestinal type adenocarcinoma (moderately differentiated tubular adenocarcinoma, Hematoxylin-Eosin 40X); C: GIF after CRT demonstrating the tiny erosion on the mucosa of antrum.

stric cancer using the Japanese classification of gastric carcinoma due to paraaortic lymph node metastases, the

prognosis was unfavorable even if an R0 resection (complete local-regional tumor removal with negative resection margins) could be performed. A successful preoperative therapeutic strategy consisting of either chemotherapy or chemoradiotherapy may improve R0 resection and reduce recurrence, although the efficacy of neoadjuvant therapy for advanced gastric cancer is still controversial<sup>[6,7]</sup>. Adjuvant therapy may also be useful. The MAGIC trial demonstrated that pre and postoperative ECF regimens (a combination of Epirubicin, CDDP and a continuous infusion of 5-FU) decreased the tumor size and stage and significantly improved the rates of progression-free survival<sup>[8]</sup>.

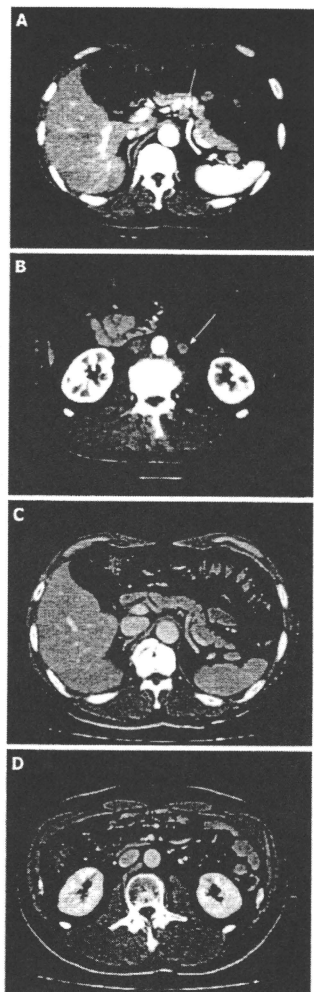
S-1 is an effective anticancer therapy. Even if given alone, the response rate is approximately 40%-50%<sup>[9,10]</sup>. Combination chemotherapy with S-1 and CDDP has demonstrated a favorable antitumor activity<sup>[11-14]</sup>. There are some case reports with a CR of gastric cancer by S-1 monotherapy<sup>[15,16]</sup> and chemotherapy with S-1 plus low-dose CDDP<sup>[17]</sup>. Preoperative CRT using S-1 and low-dose CDDP (4 mg/m<sup>2</sup> per day) was administered to the current patient.

Ajani *et al.*<sup>[18]</sup> reported the overall survival of patients who achieved a pathologically CR (pathCR) to be significantly longer than that of patients who did not have a pathCR. The frequency of pathCR by preoperative chemotherapy is much less than that by preoperative CRT which was the reasoning for administering preoperative CRT in the current case. A phase II multi-institutional trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-04) of pre-operative chemoradiation for localized gastric adenocarcinoma demonstrated the pathologic CR and R0 resection rates to be 26% and 77% respectively<sup>[19]</sup>.

Fortunately, preoperative CRT was very effective for this patient and the paraaortic lymph node metastases disappeared after the completion of CRT, confirmed both by FDG-PET and CT scans. A complete pathologic response of advanced gastric adenocarcinoma has been achieved with several regimens<sup>[20,21]</sup>. A curative resection could not have been performed if the preoperative CRT had not been effective in this case. Radiation was very effective in this case. There are very few pathCR case reports of highly advanced gastric cancer with neoadjuvant CRT which describe a large radiation field including the paraaortic area. Advances in conformal radiation and chemotherapy-based treatment planning now allow for the treatment of such a large radiation field and for it to be combined with chemotherapy.

Neoadjuvant approaches are very attractive because the pathologic response can be precisely assessed in the treated tumor. Pre-operative CRT does have potential risks. The RTOG 99-04 reported Grade 4 toxicity in 21% of all patients. Although preoperative CRT has been used to treat patients with potentially resectable localized gastric adenocarcinomas in some countries, preoperative CRT is usually applied for unresectable cases in Japan. Preoperative CRT might be useful as a standard procedure for advanced gastric cancer after the completion of the phase III trial.

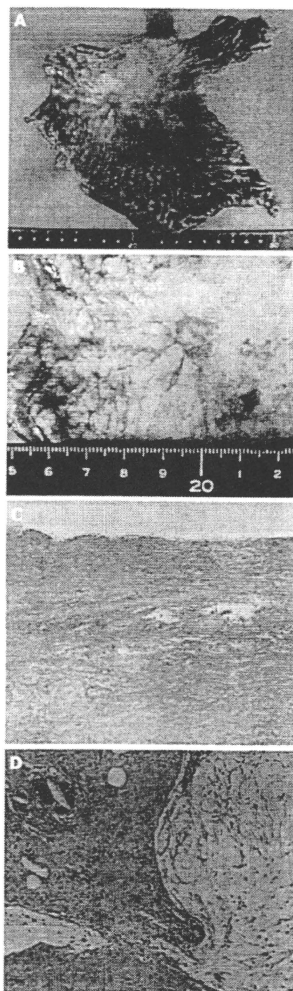
The radiation doses of 31 to 50 Gy have been applied



**Figure 3** Abdominal CT scan findings. A: CT scan showing lymph node metastasis in the lymph nodes around the celiac artery (arrow); B: Abdominal CT showing lymph node metastasis in the paraaortic region (arrow); C, D: After CRT, abdominal CT demonstrated a remarkable reduction of lymph node size.

for preoperative treatment<sup>[7]</sup>. The radiation dose was 40 Gy in the present case and it yielded a pathologic CR.

Although the role of chemotherapy as an adjuvant treatment remains controversial, several randomized trials have shown the advantages of adjuvant chemotherapy. No



**Figure 4** Resected specimen and histopathological findings. A, B: Macroscopic appearance of the surgically resected stomach. An ulcerative lesion was identified on the lesser curvature of the antrum. No tumor cells were observed in either the primary lesion (C, HE stain, 40 $\times$ ) or the dissected lymph nodes (D, HE stain, 40 $\times$ ), thus confirming a grade 3 effect (pathological complete response, pCR) for the treatment regimen.

adjuvant chemotherapy was administered in the current case because no cancer cells were detected in any of the resected specimens.

This report presented the case of a successfully treated patient who had highly advanced gastric carcinoma with paraaortic lymph node metastases.

REFERENCES

- 1 Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakao A. Chemotherapy as a component of multimodal therapy for gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2000-2005
- 2 Sano T. Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer: a comparison of three pivotal studies. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 191-198
- 3 Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivens R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780
- 4 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JC. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730
- 5 Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103: 2383-2390
- 6 Sasako M. Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 346-351
- 7 Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1511-1520
- 8 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20
- 9 Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, Taguchi T. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* 1999; 57: 202-210
- 10 Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1715-1720
- 11 Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, Shirao K, Matsumura Y, Gotoh M. Phase I/II study of S-1

- combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2207-2212
- 12 Tsujitani S, Fukuda K, Kaibara N. Combination chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003; 6 Suppl 1: 50-57
- 13 Saikawa Y, Akasaka Y, Kanai T, Otani Y, Kumai K, Kubota T, Kitajima M. Preoperative combination chemotherapy with S-1 and low dose cisplatin against highly advanced gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10: 381-386
- 14 Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SFRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-221
- 15 Mitomi H, Kishimoto I, Amemiya A, Kaneda G, Adachi K, Shimoda T, Takigawa M, Fukui N, Ohkura Y. Advanced gastric cancer showing long-term complete remission in response to S-1 monotherapy: two case reports. *Cases J* 2008; 1: 405
- 16 Schöffski P, Chollet P, Ganzer A, Wiese KH, Rambusch E, de Vries MJ, Hanauske A. Complete response of a gastric primary after a short but toxic course of 'S-1' EORTC Early Clinical Studies Group. *Ann Oncol* 1999; 10: 1117-1120
- 17 Iwahashi M, Nakamori M, Tani M, Yamaue H, Sakaguchi S, Nakamura M, Ueda K, Ichiro M, Nishino E, Tanimura H. Complete response of highly advanced gastric cancer with peritoneal dissemination after new combined chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin: report of a case. *Oncology* 2001; 61: 16-22
- 18 Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivens R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-1244
- 19 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958
- 20 Yoshimizu N, Saikawa Y, Kubota T, Akiba Y, Yoshida M, Otani Y, Kumai K, Hibi T, Kitajima M. Complete response of a highly advanced gastric carcinoma to preoperative chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin. *Gastric Cancer* 2003; 6: 185-190
- 21 Takahashi T, Saikawa Y, Kubota T, Akiba Y, Shigematsu N, Yoshida M, Otani Y, Kumai K, Hibi T, Kitajima M. Histological complete response in a case of advanced gastric cancer treated by chemotherapy with S-1 plus low-dose cisplatin and radiation. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 584-588

S- Editor Li LF L- Editor Roemmele A E- Editor Yang C



特

…再発癌への挑戦—肺・肝転移、手術でどこまで制御できるか…

集

## 胃癌術後のNo. 16リンパ節再発に対する郭清意義はあるのか？

梨本 篤\*<sup>1</sup> 藪崎 裕\*<sup>1</sup> 中川 悟\*<sup>1</sup>

**The Significance of Dissection of the Recurrent Abdominal Para-aortic Lymph Node after Gastrectomy:**  
Nashimoto A\*<sup>1</sup>, Yabusaki H\*<sup>1</sup> and Nakagawa S\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Division of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital)

The clinical significance of dissection of recurrent abdominal para-aortic lymph node (PAN) was studied. A para-aortic lymph node (PAN) dissection has been performed for the lesion which was diagnosed to be resectable, though chemotherapy has been mainly carried out against PAN recurrence of gastric cancer after gastrectomy. There were 21 patients who were pointed out the recurrence of PAN by the postoperative abdominal CT examination and dissected them. A diagnosis was done by the appearance of PAN more than 1.5 cm in diameter with CT and the appearance of PAN more than 1.0 cm referring to the increase in the tumor marker. The intensive dissection of PAN which could be confirmed with CT was done.

Results: They were 16 males and 5 females and the median age was 57 year old (38~76) at the time of a first operation. As for the depth of invasion there were 8 in T2, 11 in T3 and 2 in T4. 10 patients underwent total gastrectomy and 11 patients underwent distal gastrectomy as for the surgical procedure. The number of the positive and dissected PAN in the re-operation was an average 9 (1~30), and an average 16 (4~31) respectively. An average interval period was 24.5 months from the first surgery to the second surgery and the survival was average 24.8 months from the re-operation. As for survival, the 5 year survival rate from the primary surgery was 22.7% and MST was 38.6 months from a primary operation. After the re-operation, 4 patients are alive and survive more than five years. The total recurrence pattern after the re-operation was such as the lymph node recurrence 21 cases, peritoneal metastasis 6 cases, and liver metastasis 4 cases and so on.

In conclusion, the result of the dissection for the recurrent para-aortic lymph node is poor and is considered to be adjuvant surgery. But, when there is not other non-curative factor, No. 16 lymph node dissection should be done because complete response is difficult with the chemotherapy alone at present.

**Key words:** Recurrence of para-aortic lymph node, Dissection of para-aortic lymph node, Gastric cancer, Survival, Recurrence pattern

*Jpn J Cancer Clin* 54 (10): 853~859, 2008

### はじめに

1976年にD2+腹部大動脈周囲リンパ節(No. 16)郭清の5年生存例が報告され<sup>1)</sup>、系統的な

No. 16郭清の手法が次第に確立されてきた<sup>2)</sup>。がん専門施設を中心に拡大郭清が施行されるようになり、その有効性、転移状況や転移陽性症例の予後、郭清に起因した合併症などについて報告されてきた<sup>3~5)</sup>。No. 16郭清は手術時間、出血量、血圧低下期間、入院期間などを延長させる負の部分があるが、手術関連死亡の増加はそれほど認めら

\*1 新潟県立がんセンター新潟病院外科

れていない。また、No. 16 再発陽性例の5年生存率は11.5～23.1%<sup>3,6-9)</sup>と報告されている。一方、胃癌術後のNo. 16 再発に対しては主に化学療法が施行されてきたが、切除可能と判断した症例に限り選択的No. 16 郭清を施行してきたので、その臨床的意義につき検討した。

## 1 ● 対象と方法

1990～2006年未までの根治術後No. 16 再発し、化学療法を主体として集学的治療を行った59例のうち開腹手術を施行した22例を対象とした。根治術後No. 16 再発の判定基準はCTでリンパ節長径1.5 cm以上のNo. 16 出現をもってNo. 16 再発と判定したが、1.0 cmでもモザイク様構造が確認された場合は再発と判定した<sup>10)</sup>。手術手技はNo. 16 を中心に重点的郭清を行ったが、状況に応じてNo. 16b2より下方のリンパ節も含めて郭清した。

### 1) 初回手術時の臨床病理学的事項

性別は男性17例、女性5例であり、年齢中央値は57歳(38～76歳)であった(表1)。肉眼型は浸潤型が45%であり、切除したが肝転移、腹膜播種が1例ずつ存在していた。リンパ節郭清度はD1: 2例、D2: 14例(64%)、D3: 6例とD2以上の郭清例が殆どであり、胃全摘10例、幽門側胃切除12例、根治A: 3例、根治B: 19例であった。

### 2) No. 16 再発時の転移状況

21例のリンパ節転移状況を示す(図1)。2例目は再手術後17年10ヵ月生存中であり、すでに症例報告<sup>11)</sup>している。1例目と5例目は大動脈または上腸間膜動脈への浸潤のため単開腹に終わった。3例目は下腸間膜動脈より足側のb2および総腸骨動脈周囲の転移が主体であり、拡大郭清を施行した。肝転移を伴っていた症例が3例、副腎転移2例、骨、皮膚、左腎臓転移がそれぞれ1例ずつであった。再手術時のNo. 16 郭清リンパ節数は16個(4～31個)であり、No. 16 転移リンパ節は9個(1～30個)であった。再手術

表1 No. 16 再発に対する郭清例初回手術時背景因子 (N=22)

Characteristics	No. of patients
Sex	male/female 17/5
Age	median 57 y.o. (38～76)
Location	L/M/U/LMU 10/3/7/2
sT	sT2/sT3/sT4 4/16/2
P	P0/P (+) 21/1
H	H0/H (+) 21/1
sN	sN0/sN1, sN2/sN3 4/12/6
Gross	0/1, 2/3, 4 2/10/10
D	D1/D2/D3 2/14/6
Tumor size	median 8.4 cm (3.3～13.5)
Surg.	Total Gr./Distal Gr. 10/12
Depth	mp, ss/se/si 8/12/2
pN	pN0/pN1, N2/pN3 2/13/7
Curability	A/B 3/19
Hist.	diff./undiff 10/12

の延べ術式はリンパ節郭清20例、肝切除3例、副腎摘出2例、試験開腹2例であった。

### 3) 症例

22例目の症例は61歳の男性である(図2)。全身倦怠感と貧血で発症し、前腹部の2型進行胃癌(por)と診断された。D2リンパ節郭清を伴う幽門側胃切除術が施行され、T3, N2 (12/36), H0, P0, CY0, Stage III Bにて根治B手術であった。原発巣の腫瘍径は11.0×10.0 cm大であり、十二指腸浸潤を認めた(図2a)。病理組織学的には低分化腺癌であった(図2b)。術後TS-1を内服していたが、6ヵ月後のCT検査でNo. 16再発が指摘され、パクリタキセル+low dose FP療法を3コース施行した。しかし、次第に抵抗性となりCTにて増大傾向(14.0×12.0 cm)がみられた(図2c)。他に転移巣がなく、血管造影で十二指腸窓は拡大しているものの切除可能であると判断し(図2d)、頭頸十二指腸切除+横行結腸部分切除にて巨大リンパ節再発巣を摘出した(図2e)。リンパ節転移巣と原発巣は組織学的形態や特殊染色態度が非常に類似しており、胃癌の

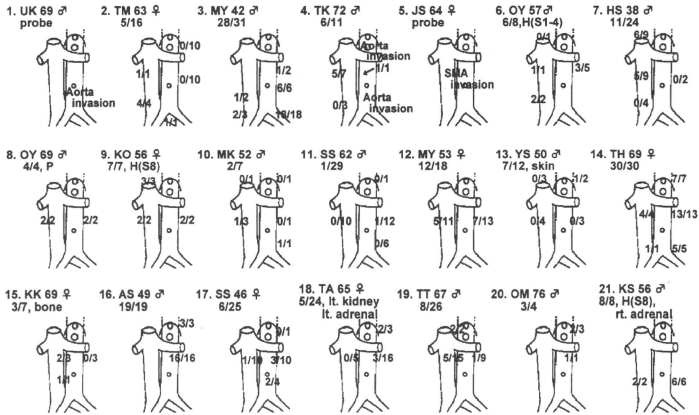


図1 No. 16リンパ節再発に対する手術症例 (N=21)

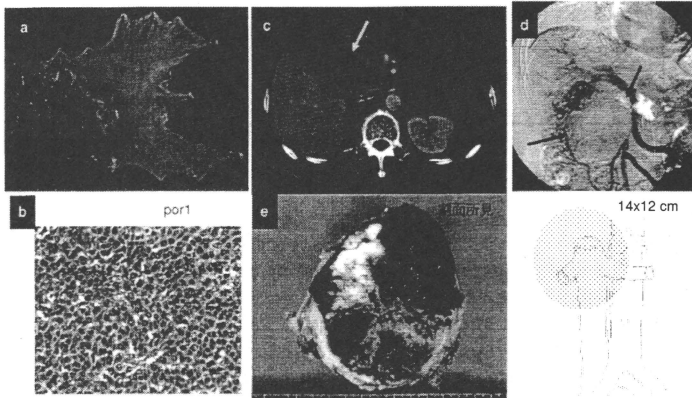


図2 22例目症例: 61歳, 男性, No. 16 b1 inter (1/1)

再発と最終診断された。再手術前は AFP 6,472.5 ng/ml と高値であったが、術後 17.8 ng/ml まで低下した。退院し外来にて通院加療していたが、再度リンパ節再発をきたし 1 年後に永眠された。

#### 4) 再々手術例

再々手術は 7 例に施行された (表 2)。全例に化学療法が併用されていたが、No. 16 再郭清は 3 例に行われ、頸部リンパ節郭清、肝動脈カニューレクション、膝関節置換術、人工肛門造設術がそれぞれ 1 例ずつであった。

表2 再々手術症例

症例	化学療法①	初回手術	化学療法②	再手術±化学療法③
1. MY 42M t4 n4 (20/162)	CDDP ip, UFT	*reope.	FLP×5	neck dissection FLP×2
2. MS 38M t2 n2 (3/40)	MTX/5-FU×10	*reope.	FP, MF×5,	cannulation, FAM ia×5
3. KK 69F t4 n1 (3/29)	CDDP ip, FP×2, MF, UFT	*reope.	TS-1	knee replacement
4. AS 49M t2 n3 (27/76)	UFT	*reope.	TS-1	*reope. TS-1+CDDP
5. TT 67M t3 n1 (1/58)	MF×8, UFT	*reope.	TS-1	*reope.
6. TA 65F t2 n2 (4/46)	MTX/FLP×2 (NAC)	*reope.		sigmod colostomy
7. SS 44F t2 n1 (3/34)	5'DFUR	rt. hepatectomy	MFLP×6	*reope.

\* reope. : No. 16 LN dissection

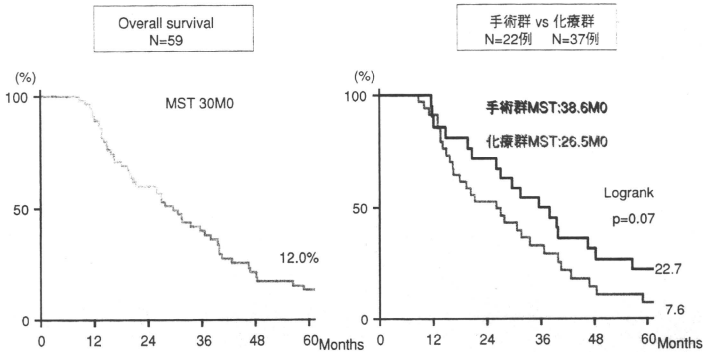


図3 初回手術からの遠隔成績

## 5) 遠隔成績

手術を施行した22例と化学療法のみで治療した37例の遠隔成績は、それぞれ5生率22.7%、7.6%、MST 38.6カ月、26.5カ月であった(図3)。ちなみにNo. 16再発し化学療法を主体として集学的治療を行った59例全体の初回手術後5生率は12.0%、MSTは30カ月であった。

初回手術から再手術まで(平均24.5カ月)、および再手術からの生存期間(平均24.8カ月)の状況を図4に示す。4例が生存中であり、再手術後5年以上生きている。しかし、死亡例の大半は再手術後1年以内に死亡しており、No. 16再郭清を施行する際の適応はさらに厳格にする必要がある。

## 6) 再手術後生存曲線と再発形式

再手術後の5生率は18.2%であり、MSTは317日であった(図5)。再手術後の延べ再発形式はリンパ節再発が21例と生存例以外の症例は全例リンパ節再発をきたしていた。死亡18例のうち6例は水腎症を呈し、他は血行性転移が多かった。具体的には腹膜再発6例、肝再発、皮膚再発、骨再発、副腎再発、肺再発などの順であった。

## 2 ● 考察

日本では標準治療のD2郭清に加えてNo. 16郭清も積極的に行われ、良好な成績が報告されてきた<sup>3,5,7)</sup>。D2郭清群よりもNo. 16郭清を追加し



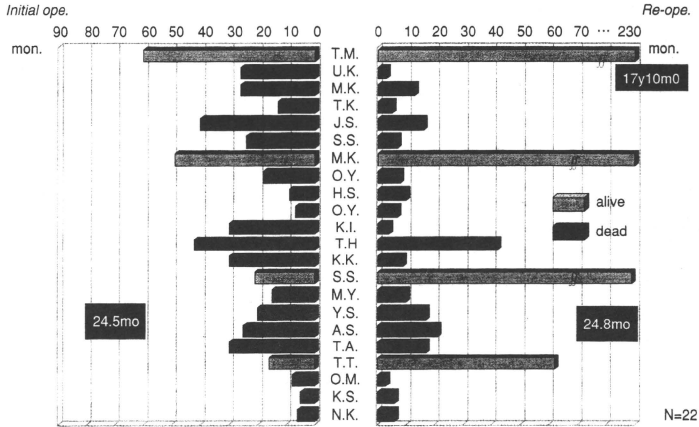


図4 再手術前後の臨床経過と転機

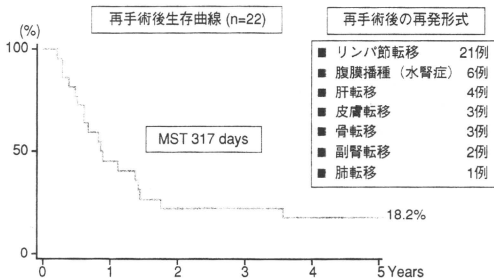


図5 再手術後生存曲線と再発形式

た群の予後が良好な理由として、stage migration や No. 16 に存在した微小転移の除去などが推測される。しかし、予防的 No. 16 郭清の是非が問われた JCOG 9501 の結果により進行胃癌の治癒切除例に対する D2+予防的 No. 16 郭清は否定された<sup>12)</sup>。一方、JCOG 9501 による QOL の検討にて、D2+No. 16 郭清による手術後の症状悪化と体重減少は比較的限定されており、若干の延命効果が期待されるサブグループに対しては D2+No. 16 郭清を行う余地があるとの報告<sup>13)</sup>もあ

る。

INT-0116 study により放射線化学療法が D0/D1 郭清による治癒切除後の局所コントロールには有効であることが証明された<sup>14)</sup>。USA では治癒切除後に放射線治療を追加することが標準治療となっている。わが国でも No. 16 再発が限局している場合に放射線療法が選択されることもある。リニアック照射により CR や good PR などの良好な局所効果が認められたとの報告<sup>15,16)</sup>もみられる。しかし、照射範囲に腎門部が含まれてい

る場合には遅発性の腎障害が認められることもあり、照射野を決める際には十分に注意を払う必要がある。

No. 16 再発に対する郭清の是非については未だエビデンスがないが、No. 16 再発リンパ節を郭清することにより長期生存が得られたとの報告はみられる<sup>17)</sup>。われわれも No. 16 再発に対するリンパ節郭清により4例の再手術後5年生存例を経験している。再発例に対するNo. 16 郭清の適応をさらに厳密にする必要はあるものの、他に非治癒因子がない場合はNo. 16 郭清が適応となると考えている。

一般的には根治手術不能胃癌やNo. 16 再発をきたした場合の第一選択はやはり化学療法であろう。最近の化学療法は奏効率が向上し、希ではあるがS-1やS-1+CDDP療法などによってNo. 16 再発巣が完全に消失したとの報告が散見される<sup>18-20)</sup>。しかし、CR率はまだまだ満足できるものではない。切除可能なNo. 16 再発は切除すべきか、化学療法のみで治療すべきかを決定するにはprospective RCTが必要となるが、症例数も少なく実際に実施することは非常に困難である。

われわれは現在No. 16 再発に対しては適応基準を設け、その基準を満たしている場合は切除する方針にしている。No. 16 郭清による術死や在院死は稀に存在する<sup>21,22)</sup>。しかし、専門施設におけるNo. 16 郭清手技は安定してきており、安全性が確保されているのみならず、合併症の発生頻度も許容範囲内と思われる。

## おわりに

No. 16 再発の多くは複合再発であるが、No. 16 に限局した再発であっても郭清後の予後は不良でadjuvant surgeryの域を出ない。しかし、長期生存例も存在しており、化学療法単独群に比較し遠隔成績が改善する傾向が認められた。化学療法にてCRを得ることが困難な現時点では、他に非治癒因子がない場合はNo. 16 郭清も集学的治療の選択肢としていきたい。

## 文 献

- 1) 大橋一郎, 高木国夫, 小西敏郎・他: 胃癌の大動脈周囲リンパ節転移陽性の5年生存例について. 日消外会誌 9: 112-116, 1976
- 2) 梨本 篤, 藪崎 裕, 中川 悟: D3 リンパ節郭清: 適応と手技. 手術 62(5): 573-577, 2008
- 3) 太田恵一朗, 大山繁和, 高橋 孝・他: 胃癌の拡大手術. 外科治療 77: 55-60, 1997
- 4) 高橋 滋, 徳田 一, 松繁 洋・他: 合併症, 体重変化および予後からみた胃癌 D4 郭清の適応. 日消外会誌 28: 932-936, 1995
- 5) 北村正次, 荒井邦佳, 岩崎善毅: 進行胃癌におけるNo. 16 リンパ節郭清の治療成績とその問題点. 日外会誌 97: 302-307, 1996
- 6) 高橋 滋: 腹部大動脈周囲リンパ節郭清例からみた胃癌リンパ節転移の検討. 日外会誌 91: 29-35, 1990
- 7) 梨本 篤, 佐々木寿英, 赤井貞彦: 進行胃癌における腹部大動脈周囲リンパ節への主要リンパ経路および郭清の意義に関する検討. 日消外会誌 24: 1169-1178, 1991
- 8) 磯崎博司, 岡島邦雄, 藤井敬三・他: 胃癌 D4 拡大郭清の意義と適応. 消化器外科 20: 539-550, 1997
- 9) 三輪見一, 藤村 隆: 長期生存からみた大動脈周囲リンパ節郭清の適応. 外科治療 84: 562-567, 2001
- 10) 小川健治, 平井雅倫, 勝部隆男・他: CTによる胃癌大動脈周囲リンパ節転移の診断能に関する検討. 日臨外医会誌 55(4): 843-847, 1994
- 11) Nashimoto A, Sasaki J, Sano M, et al: Disease-free Survival for 6 Years and 4 Months after Dissection of Recurrent Abdominal Para-aortic Nodes (No. 16) in Gastric Cancer: Report of a Case. *Surgery Today* 27: 169-173, 1997
- 12) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: Randomized phase III trial of standard D2 versus D2+para-aortic lymph node (PAN) dissection (D) for clinically M0 advanced gastric cancer: JCOG9501. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, 24, 18S, 2006: LBA4015
- 13) Ito S, Sasako M, Sano T, et al: Assessment in postoperative symptoms of gastric cancer patients after extended surgery: Analyses from a prospective randomized controlled trial (JCOG 9501) comparing D2 and D2+para-aortic lymph node (PAN) dissection (D). ASCO2007GI Symposium Proceedings 59, Orlando USA, 2007
- 14) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with

- surgery alone for adenocarcinoma or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-730, 2001
- 15) 二宮基樹, 佐々木 寛, 池田俊行・他: 胃癌根治術後の遠隔リンパ節転移に対して放射線治療が有効であった2症例. *癌と化療* 29(12): 2085-2088, 2002
- 16) 西島弘二, 湊屋 剛, 伊藤 博・他: 胃癌大動脈周囲リンパ節転移および術後リンパ節再発に対する放射線治療の意義. *癌と化療* 31(9): 1351-1355, 2004
- 17) 坂口善久, 梶島 章, 梶山 潔: リンパ節再発を繰り返すも外科的切除により長期生存している傍大動脈リンパ節転移陽性胃癌の1症例. *日臨外会誌* 63: 719, 2002
- 18) 欠野達哉, 小野仁志, 渡部祐司・他: TS-1によりCRの得られた胃癌術後局所再発の1例. *癌と化法* 29(8): 1461-1464, 2002
- 19) 寺石文則, 鈴木健夫, 仲本雅子・他: S-1が著効し傍大動脈リンパ節転移が消失した再発胃癌の1例. *癌と化療* 34(11): 1857-1859, 2007
- 20) 渡辺明彦, 額木 領, 仲川昌之・他: TS-1により12カ月間CR継続中の大動脈周囲リンパ節転移胃癌の1例. *癌と化療* 28(12): 1919-1916, 2001
- 21) 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 Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 22: 2767-2773, 2004
- 22) 梨本 篤, 藪崎 裕, 中川 悟: JCOG9501の結果を踏まえた胃癌の手術治療. *外科治療* 97(4): 370-382, 2007

## Preoperative Chemotherapy with S-1 and Cisplatin for Highly Advanced Gastric Cancer

ATSUSHI NASHIMOTO, HIROSHI YABUSAKI, SATORU NAKAGAWA,  
YASUGIRO TAKII, YOSHIKI TSUCHIYA and TANAKA OTSUO

*Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, 2-15-3,  
Kawagishi-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8566, Japan*

**Abstract.** *Feasibility and efficacy of S-1 and cisplatin followed by surgery was evaluated, and factors contributing to survival benefit were analyzed. Patients and Methods: In total, 120 consecutive patients with highly advanced gastric cancer were treated with S-1 (80 mg/m<sup>2</sup> for 21 consecutive days) and cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup> on day 8). Results: The response rate was 62.5% overall, and 75.7% for these with metastatic lymph nodes. Grade 3/4 adverse events were less than 10%. The median survival time was 41.9 months among 93 patients whose primary lesion was resected. Liver metastasis, R2 resection, poor performance status and lack of response were identified as independent risk factors by a multivariate analysis. Conclusion: Preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin was effective. The results show the need for different approaches in the treatment of patients with metastases and these without.*

The only curative treatment for gastric adenocarcinoma is R0 resection, arguably accompanied by D2 lymph node dissection according to the Guidelines of the Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) (1). Local control is considered an essential component of the treatment for gastric carcinoma, and extended lymphadenectomy can accomplish this task safely in experienced hands (2). The prognosis for stage III/IV advanced gastric cancer (AGC) remains unsatisfactory, however, and further improvement in surgical technique is unlikely to lead to notable progress in the outcome (3-4). Hence the development of an effective multimodal strategy has been sought after by various study groups.

*Correspondence to:* Atsushi Nashimoto, MD, Ph.D., Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, 2-15-3, Kawagishi-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8566, Japan. Tel: +81 252665111, Fax: +81 252333849, e-mail: nasimoto@niigata-cc.jp

*Key Words:* S-1, cisplatin, advanced gastric cancer, preoperative chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy.

A recent meta-analysis performed in the West showed that combination regimens achieve better survival outcomes than those with 5-fluorouracil (5-FU) monotherapy and that regimens containing 5-FU, anthracyclines and cisplatin (CDDP) are the most effective (5). A perioperative chemotherapy using this triplet was actually found to improve survival of potentially curable AGC significantly when compared with treatment by surgery alone (6). Downstaging and eradication of micrometastases through the preoperative chemotherapy component may have had a particularly important role in such a strategy. In Japan, postoperative adjuvant chemotherapy by S-1, a dehydropyrimidine dehydrogenase-inhibiting 5-FU derivative, was found to improve survival of patients with curatively resected stage II/III gastric cancer. Addition of adequate preoperative therapy to this strategy may enhance the survival of patients with resectable AGC, while downstaging through preoperative chemotherapy may provide patients with more advanced cancer some chance for cure. One candidate for use is intensive preoperative chemotherapy under such circumstances would be a combination of S-1 and CDDP, which led to a response rate of 54% and median survival time of 13 months among patients with unresectable gastric cancer in a phase III trial (7). This combination was also shown to be feasible as a preoperative induction therapy in a case series involving a smaller number of patients (8).

In the current study, 120 consecutive AGC patients who were treated with S-1/CDDP therapy prior to surgery were retrospectively analyzed to assess the efficacy and safety of this combination as a preoperative therapy and to identify the subset of patients who may benefit from this strategy.

### Patients and Methods

*Patients.* The files for one hundred and twenty consecutive patients with primary AGC who were treated preoperatively by a combination of S-1 and CDDP between October 2000 and December 2005 were retrieved from the prospective database of Niigata Cancer Center according to the following criteria: histologically confirmed adenocarcinoma of the stomach; clinically diagnosed as locally