

The aim of this study was to review the prognosis following gastrectomy for gastric cancer patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and to identify predictive factors for improving the survival rate after gastrectomy in this setting.

## Methods

### Patients

Between January 1993 and December 2004, a total of 101 consecutive patients underwent gastrectomy for gastric cancer with peritoneal dissemination at the National Cancer Center Hospital East in Chiba, Japan. The diagnosis of peritoneal dissemination was based on the operative findings and therefore the medical records of these patients were retrospectively reviewed. Clinical, pathological, and treatment-related variables were analyzed. These included age, gender, preoperative symptoms, tumor location, tumor macroscopic type, depth of tumor invasion (T), lymph node metastasis (N), peritoneal lavage cytology (CY), peritoneal dissemination (P), pathological confirmation of peritoneal dissemination, other distant metastasis, histology, lymphatic invasion (ly), venous invasion (v), resection margins, operative procedure, lymph node dissection, curative potential of resection, chemotherapy including perioperative and postrecurrent chemotherapy, and postoperative complications. Patient follow-up lasted until death or until the cutoff date of October 1, 2008. At the cutoff date only one patient was lost to follow-up. The patient had been followed for 10 years after gastrectomy and had completed the follow-up.

### Classification of gastric cancer

Histopathological features, except peritoneal metastasis, lymph node dissection, and curative potential of resection, were evaluated according to the second English edition of the Japanese classification of gastric carcinoma published by the Japanese Gastric Cancer Association [18].

### Peritoneal carcinomatosis

The second English edition of the Japanese classification of gastric carcinoma published by the Japanese Gastric Cancer Association classified peritoneal metastasis with only three grades: P0, no peritoneal metastasis; P1, peritoneal metastasis; and PX, unknown [18]. We believe that the extent of peritoneal carcinomatosis should influence the survival of gastric cancer patients with synchronous peritoneal carcinomatosis after gastrectomy. Therefore, in this study we classified peritoneal carcinomatosis according to

the first edition of the General Rules for Gastric Cancer Study published by the Japanese Research Society for Gastric Cancer as follows: P0, no implants to the peritoneum; P1, cancerous implants to the region directly adjacent to the stomach peritoneum (above the transverse colon), including the greater omentum; P2, several scattered metastases to the distant peritoneum and ovarian metastasis alone; and P3, numerous metastases to the distant peritoneum [19].

### Operation

Patients in this study underwent gastrectomy for gastric cancer with peritoneal dissemination. We performed D2 lymphadenectomy as our standard nodal dissection. However, we changed the type of nodal dissection in balance with other factors such as the degree of peritoneal dissemination, peritoneal lavage cytology, and lymph node metastases. D number was evaluated according to the second English edition of the Japanese classification of gastric carcinoma, and the curative potential of resection was evaluated according to this classification as follows: resection A, no residual disease with a high probability of cure (implies resection satisfying all of the following conditions: T1 or T2; N0 treated by D1–3 resection or N1 treated by D2, 3 resection; M0, P0, H0, CY0, and proximal and distal margins >10 mm); resection B, no residual disease but not fulfilling criteria for resection A; and resection C, definite residual disease [18].

### Statistical analysis

The clinical characteristics of the different groups were compared using the  $\chi^2$  test. Cumulative survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. The overall survival analysis included all deaths such as in-hospital death or death from unrelated cause. A Cox regression (Cox proportional hazards model) was used for the multivariate analysis. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan). A significant difference was defined as  $P < 0.05$ .

## Results

### Descriptive data

Between January 1993 and December 2004, a total of 101 patients underwent gastrectomy for gastric cancer with peritoneal dissemination. The clinicopathological and treatment-related characteristics of the patients are given in

**Table 1** Clinicopathological and treatment-related characteristics of the patients

Variables	P1 (n = 34)	P2 (n = 13)	P3 (n = 54)	<i>p</i>
Age (mean ± SD)	58.7 ± 11.1	56.7 ± 11.3	57.4 ± 12.9	NS
Gender (male/female)	22/12	9/4	32/22	NS
Location (U/M/L)	7/9/18	1/4/8	13/24/17	NS
Macroscopic type (non-type 4/type 4)	27/7	7/6	31/23	NS
T (T2/T3/T4)	1/29/4	1/10/2	0/47/7	NS
N (N0-2/N3)	23/11	12/1	41/13	NS
CY (X/0/1)	2/25/7	2/7/4	5/14/35	<0.001
Histology (differentiated/undifferentiated)	7/27	4/9	13/41	NS
Ly (0/1–3)	6/28	3/10	4/50	NS
V (0/1–3)	4/30	0/13	2/52	NS
Resection margin (negative/positive)	31/3	10/3	43/11	NS
Lymph node dissection (≥D2/<D2)	26/8	3/10	8/46	<0.001
Curative potential of gastric resection (B/C)	26/8	1/12	1/53	<0.001
Chemotherapy (including perioperative and postrecurrent) (+/–)	27/7	9/4	36/18	NS

NS not significant

Table 1. Peritoneal dissemination was classified as P1 in 34 patients (34%), P2 in 13 patients (13%), and P3 in 54 patients (53%). Ninety-six patients had peritoneal dissemination alone, whereas 5 patients had liver metastasis (P1, 2 of 34; P2, 0 of 13; P3, 3 of 54). Eighty-seven patients had pathologically confirmed peritoneal dissemination and 14 patients were diagnosed with peritoneal dissemination based on operative findings. The patients without pathological confirmation of peritoneal dissemination in each group were P1, 4 of 34; P2, 1 of 13; and P3, 9 of 54.

No statistical difference was observed in the mean age of the patients in each group. There were more men than women in each group (P1, 22 vs. 12; P2, 9 vs. 4; P3, 32 vs. 22) but the difference in the gender ratio of each group was not significant. The differences in tumor location, macroscopic type, T, N, histology, ly, and v of primary lesions were not significant. Resection margin status and chemotherapy (including perioperative and postrecurrent) were not significant. There were more P3-group patients with a positive CY (P1, 7 of 34; P2, 4 of 13; P3, 35 of 54), and the difference in the CY-positive ratio was significant ( $P < 0.001$ ). Compared with the other groups, more patients in the P1 group required extensive lymphadenectomy ( $P < 0.001$ ) and achieved the curative potential of gastric resection B ( $P < 0.001$ ).

Eighty-two patients (81%) had no postoperative complications. The remaining 19 patients sustained 21 adverse events, including intra-abdominal abscess ( $n = 3$ ), anastomotic leakage ( $n = 3$ ), pancreatic fistula ( $n = 7$ ), anastomotic stenosis ( $n = 1$ ), wound infection ( $n = 3$ ), small bowel obstruction ( $n = 1$ ), cholecystitis ( $n = 1$ ), and pneumonia ( $n = 2$ ). One patient, who underwent gastrectomy and right hemicolectomy simultaneously, suffered

from sepsis due to anastomotic leakage after colonojejunostomy and died.

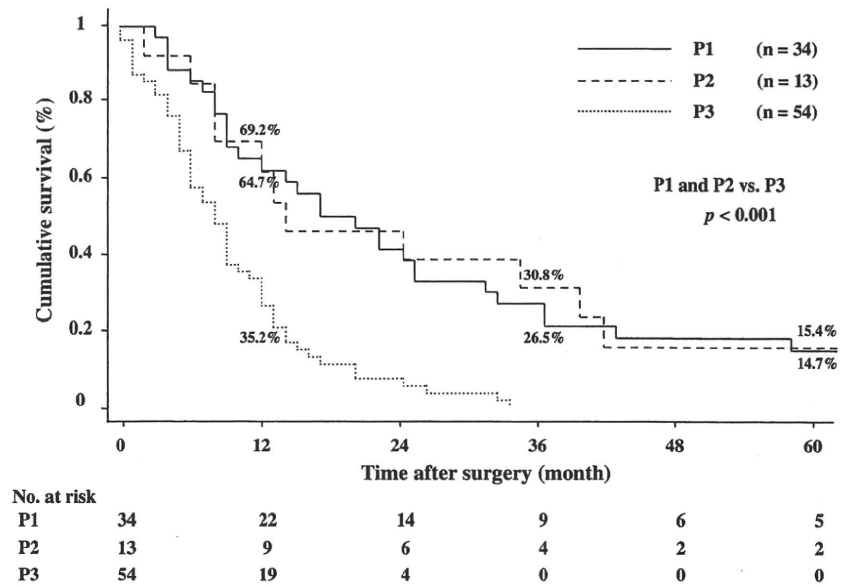
#### Survival data

Figure 1 shows the overall patient survival after gastrectomy stratified according to the extent of peritoneal dissemination. There was a significant overall improved survival for those in the P1 and P2 groups than in the P3 group (median of 18 months and 15 months vs. 9 months;  $P < 0.001$  by log-rank test). The 1-year survival for patients in the P1, P2, and P3 groups was 64.7, 69.2, and 35.2%, respectively. The 5-year survival of each group was 14.7, 15.4, and 0%, respectively. Four patients were alive at the time of follow-up, and there were 13, 7, and 2 patients who survived for 3, 5, and 10 years, respectively.

#### Univariate analysis of potential prognostic factors for survival

Clinicopathological and treatment-related factors were analyzed for their prognostic significance in these 101 patients. Table 2 gives the univariate analysis of the clinicopathological and treatment-related factors affecting overall survival. Seven factors were found to be significant for overall survival: P ( $P < 0.001$ ), CY ( $P = 0.002$ ), macroscopic type ( $P = 0.017$ ), resection margin ( $P = 0.049$ ), extent of lymph node dissection ( $P = 0.018$ ), curative potential of gastric resection ( $P < 0.001$ ), and chemotherapy, including perioperative and postrecurrent chemotherapy ( $P = 0.013$ ). The following factors were not significant prognostic indicators for overall survival: N ( $P = 0.481$ ), tumor differentiation ( $P = 0.056$ ), other

**Fig. 1** Overall survival after gastrectomy for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. The prognostic significance for the degree of peritoneal dissemination was  $P < 0.001$



**Table 2** Univariate analysis of the clinicopathological and treatment-related factors affecting overall survival

Variable	Patients (n)	Median survival (months)	Survival rate (%)		P
			1 year	3 year	
Total	101	11	48.5	12.9	
<i>P</i>					
P1–2	47	18	66.0	27.7	<0.001
P3	54	9	33.3	0.0	
<i>CY</i>					
CY0	46	17	65.2	21.7	0.002
CY1	46	8	30.4	6.5	
<i>Macroscopic type</i>					
Non-type 4	66	13	53.0	18.2	0.017
Type 4	35	10	40.0	2.9	
<i>Resection margin</i>					
Negative	84	13	51.2	15.5	0.049
Positive	17	9	35.3	0.0	
<i>Lymph node dissection</i>					
≥D2	37	15	62.2	21.6	0.018
<D2	64	10	40.6	7.8	
<i>Curative potential of gastric resection</i>					
B	28	18	67.9	32.1	<0.001
C	73	10	41.1	5.5	
<i>Chemotherapy (including perioperative and postrecurrent)</i>					
+	72	13	58.3	13.9	0.013
–	29	7	27.6	10.3	

distant metastases ( $P = 0.367$ ), neoadjuvant chemotherapy ( $P = 0.210$ ), adjuvant chemotherapy ( $P = 0.256$ ), and pathological confirmation of peritoneal dissemination ( $P = 0.307$ ).

**Multivariate analysis for survival**

In the multivariate analysis of overall survival, two factors were identified to be independently associated with

**Table 3** Multivariate analysis of clinicopathologic and treatment-related factors affecting survival

Variable	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>
P (P1 and P2 vs. P3)	2.347	1.372–4.016	0.002
CY (CY0 vs. CY1)	1.378	0.845–2.248	NS
Macroscopic type (non-type 4 vs. type 4)	1.354	0.856–2.141	NS
Resection margin (negative vs. positive)	1.627	0.900–2.941	NS
Lymph node dissection ( $\geq$ D2 vs. $<$ D2)	1.200	0.728–1.979	NS
Curative potential of gastric resection (B vs. C)	1.169	0.601–2.276	NS
Chemotherapy (including perioperative and postrecurrent) (+ vs. –)	1.858	1.165–2.963	0.009

*P* peritoneal carcinomatosis;  
 CY peritoneal lavage cytology

improved survival: P3 disease (hazard ratio = 2.347; 95% confidence interval = 1.372–4.016;  $P = 0.002$ ), and absence of chemotherapy, including perioperative and postrecurrent chemotherapy (hazard ratio = 1.858; 95% confidence interval = 1.165–2.963;  $P = 0.009$ ) (Table 3).

#### Potential prognostic factors for survival in the P1/P2 groups

Patients evaluated at P3 stage had no hope for prolonged survival after gastrectomy. Therefore, we analyzed clinicopathological and treatment-related factors for prognostic significance in 47 patients evaluated at P1 or P2 stage. Table 4 gives the univariate analysis of clinicopathological and treatment-related factors of gastric carcinoma patients with P1/P2 carcinomatosis. Gender ( $P = 0.498$ ), preoperative symptoms ( $P = 0.188$ ), tumor location ( $P = 0.449$ ), macroscopic type ( $P = 0.173$ ), T ( $P = 0.459$ ), N ( $P = 0.612$ ), other distant metastases ( $P = 0.886$ ), pathological confirmation of peritoneal carcinomatosis ( $P = 0.142$ ), CY ( $P = 0.333$ ), resection margin ( $P = 0.315$ ), extent of lymph node dissection ( $P = 0.883$ ), operative procedure ( $P = 0.830$ ), curative potential of gastric resection ( $P = 0.402$ ), neoadjuvant chemotherapy ( $P = 0.306$ ), adjuvant chemotherapy ( $P = 0.467$ ), and chemotherapy, including perioperative and postrecurrent chemotherapy ( $P = 0.433$ ), were not significant prognostic indicators for overall survival. Tumor differentiation was the only factor that was found to be significant for overall survival ( $P = 0.048$ ) (Fig. 2).

#### Discussion

Gastrectomy has been performed in our hospital for gastric cancer patients with either isolated peritoneal carcinomatosis with curative intent or disseminated peritoneal carcinomatosis with palliative intent. Despite several positive reports of palliative resection [5, 6, 13–17] and in the

absence of any evidence provided so far on the efficacy of systemic chemotherapy for the selected group of patients, accepting patients with peritoneal dissemination for resection may seem controversial. Indeed, the current opinions on the standard of care for these patients are polarized: chemotherapy with or without resection.

There are several classifications that describe the quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination for gastric cancer [20, 21]. In this study we classified peritoneal dissemination according to the first edition of the General Rules for Gastric Cancer Study [19]. Univariate analysis of clinicopathological and treatment-related factors affecting overall survival of patients with peritoneal dissemination revealed seven significant factors: P, CY, macroscopic type, resection margin, extent of lymph node dissection, curative potential of gastric resection, and chemotherapy, including perioperative and postrecurrent chemotherapy. The results of the multivariate analysis indicated that P and chemotherapy, including perioperative and postrecurrent chemotherapy, were identified as independently associated with improved survival. We observed a postoperative morbidity rate of 19% and mortality rate of 1%, which were comparable with those observed in a previous report on surgery for advanced gastric cancer [14, 22–25]. These survival results and surgical risk for what is regarded as an incurable disease are very encouraging, especially for patients with P1/P2-graded peritoneal dissemination. From a surgeon's perspective, we believe that emphasis should be placed on stringent patient selection to identify the most optimal surgical candidates and to avoid futile aggressive treatment.

Furthermore, the univariate analysis of clinicopathological factors affecting overall survival in gastric cancer patients at P1 or P2 stage carcinomatosis revealed only tumor differentiation to be significant. In this setting, chemotherapy, including perioperative and postrecurrent chemotherapy, was not predictive for improving survival after gastrectomy ( $P = 0.433$ ). In addition, curability and nodal dissection were not significant factors. Therefore, when patients with P1/P2 undergo resection, extent of

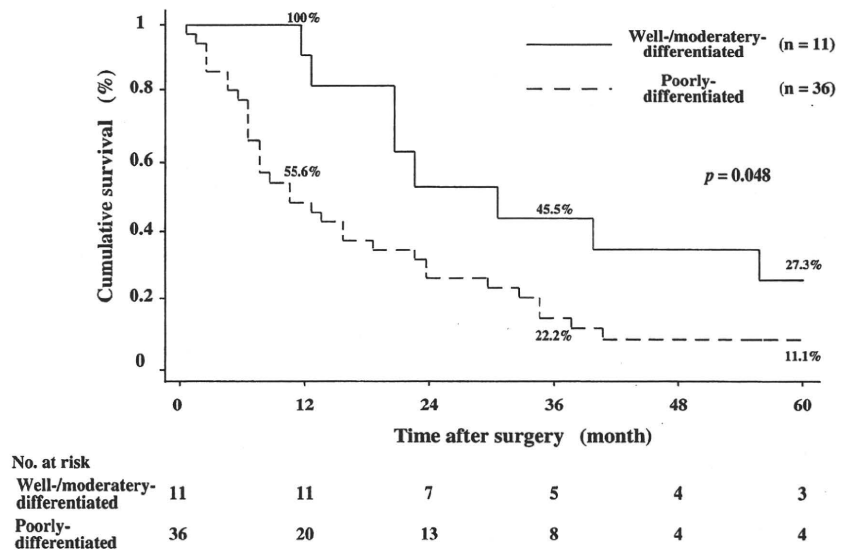
**Table 4** Univariate analysis of clinicopathological and treatment-related factors of gastric carcinoma patients with P1/P2 carcinomatosis

Variable	Patients (n)	Median survival (months)	Survival rate (%)		p
			1 year	3 year	
Total	47	18	66.0	27.7	
<i>Macroscopic type</i>					
Non-type 4	35	21	65.7	34.3	0.173
Type 4	12	15	66.7	8.3	
<i>T</i>					
Non-T4	41	23	70.7	29.3	0.459
T4	6	10	33.3	16.7	
<i>N</i>					
<N3	35	18	68.6	28.6	0.612
≥N3	12	15	58.3	25.0	
<i>Other distant metastasis</i>					
–	45	18	64.4	28.9	0.886
+	2	26	100.0	0.0	
<i>Pathological confirmation of peritoneal dissemination</i>					
–	5	32	100.0	40.0	0.142
+	42	15	61.9	26.2	
<i>CY</i>					
CY0	32	25	71.9	31.3	0.197
CY1	11	11	45.5	27.3	
<i>Tumor differentiation</i>					
Well/moderately	11	33	100.0	45.5	0.048
Poorly	36	13	55.6	22.2	
<i>Lymph node dissection</i>					
≥D2	29	18	58.6	27.6	0.883
<D2	18	18	77.8	27.8	
<i>Operative procedure</i>					
Nontotal gastrectomy	19	18	63.2	31.6	0.830
Total gastrectomy	28	18	67.9	25.0	
<i>Curative potential of gastric resection</i>					
B	27	21	66.7	33.3	0.402
C	20	15	65.0	20.0	
<i>Neoadjuvant chemotherapy</i>					
–	44	18	68.2	29.6	0.306
+	3	10	33.3	0.0	
<i>Adjuvant chemotherapy</i>					
–	23	15	60.9	30.4	0.467
+	24	25	70.8	25.0	
<i>Chemotherapy (including perioperative and postrecurrent)</i>					
–	11	13	54.6	27.3	0.433
+	36	23	69.4	27.8	

dissection and curability should not be taken into consideration. Well/moderately differentiated gastric cancer patients with P1 or P2 had a median survival of 25 months, a 3-year survival of 45.5%, and a 5-year survival of 27.3%. These results emphasize that patients in this setting should be considered for better surgical indication.

The median survival time of patients in the P3 group was 9 months. The SPRITS trial by Koizumi et al. [12] showed a median survival time of about 13 months in patients treated with S-1 plus cisplatin for unresectable or recurrent advanced gastric cancer. It is difficult to determine the benefits of tumor reduction surgery in such patients.

**Fig. 2** Overall survival after gastrectomy for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis (P1 or P2). The prognostic significance for tumor differentiation was  $P = 0.048$



It appears that the most important prognostic factors for survival are localization and few peritoneal disseminations. Whether P1/P2 carcinomatosis implies merely the quantity of tumor cells, lower malignancy of the cancer itself, or potency of complete reduction needs further discussion. Indeed, multivariate analysis did not show that curability was not a significant prognostic factor in this study. Nevertheless, these groups of patients should at least be considered appropriate surgical candidates.

The current study had several limitations. This was a retrospective study and therefore the patients might have received a variety of treatments, including palliative or curative resection with or without neoadjuvant and/or adjuvant and palliative chemotherapy. Indeed, the patients with a more advanced degree of peritoneal dissemination had more palliative resection. The chemotherapy regimens were changed a lot. The patients without chemotherapy were in the earlier part of the study, and the patients treated with several regimens were in later period. Among seven patients who lived more than 5 years after surgery, three patients did not undergo postoperative chemotherapy. However, it was difficult to evaluate the effects of chemotherapy in detail.

In conclusion, the present study indicated that gastric cancer patients with P1/P2 carcinomatosis and well/moderately differentiated tumors are likely to have improved survival after gastrectomy. Reduction surgery may have a role in gastric cancer with minimal peritoneal dissemination. We emphasize that patients with good performance status and P1/P2 carcinomatosis should be considered appropriate surgical candidates before embarking on palliative systemic chemotherapy alone.

## References

- Okajima K, Yamada S (1986) Surgical treatment of far-advanced gastric cancer. *Gan No Rinsho* 32:1203–1209
- Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y et al (1999) Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 178:256–262
- Boku T, Nakane Y, Minoura T et al (1990) Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 77:436–439
- Sugarbaker PH, Yonemura Y (2000) Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 58:96–107
- Gretschel S, Siegel R, Estevez-Schwarz L et al (2006) Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 93:1530–1535
- Bonenkamp JJ, Sasako M, Hermans J et al (2001) Tumor load and surgical palliation in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 48:1219–1221
- Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A et al (2003) Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically? *Hepatogastroenterology* 50:1712–1715
- Chu DZ, Lang NP, Thompson C et al (1989) Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 63:364–367
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al (2000) Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88:358–363
- Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K et al (2003) Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan clinical oncology group study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 21:54–59
- Boku N (2008) Chemotherapy for metastatic disease: review from JCOG trials. *Int J Clin Oncol* 13:196–200
- Koizumi W, Narahara H, Hara T et al (2008) S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9:215–221

13. Ouchi K, Sugawara T, Ono H et al (1998) Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. *J Surg Oncol* 69:41–44
14. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E et al (2002) Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 89:1438–1443
15. Haugstvedt T, Viste A, Eide GE et al (1989) The survival benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience. Norwegian stomach cancer trial. *World J Surg* 13:617–621
16. Maeta M, Sugawara A, Ikeguchi M et al (1994) Does the extent of lymph node dissection affect the postoperative survival of patients with gastric cancer and disseminating peritoneal metastasis? *Surg Today* 24:40–43
17. Kikuchi S, Arai Y, Morise M et al (1998) Gastric cancer with metastases to the distant peritoneum: a 20-year surgical experience. *Hepatogastroenterology* 45:1183–1188
18. Japanese Gastric Cancer Association (2001) Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition—response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer* 4:1–8
19. Japanese Research Society for Gastric Cancer (1995) Japanese classification of gastric carcinoma, 1st English ed. Kanehara & Co., Ltd., Tokyo
20. Harmon RL, Sugarbaker PH (2005) Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2:3
21. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T et al (2006) Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 32:602–606
22. Kahlke V, Bestmann B, Schmid A et al (2004) Palliation of metastatic gastric cancer: impact of preoperative symptoms and the type of operation on survival and quality of life. *World J Surg* 28:369–375
23. Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H et al (2003) Survival benefit of palliative gastrectomy in advanced incurable gastric cancer. *Anticancer Res* 23:1853–1858
24. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al (2008) D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359(5):453–462
25. Kinoshita T, Sasako M, Sano T et al (2009) Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). *Gastric Cancer* 12:37–42

別刷

# 癌と化学療法

VOL.37(2010)

腹膜転移を有する胃癌症例に対する治療戦略

種村 廣巳 大下 裕夫 山田 誠 波頭 経明 足立 尊仁  
松井 康司\*

---

\* 岐阜市民病院・外科

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製



## 腹膜転移を有する胃癌症例に対する治療戦略

種村 廣巳 大下 裕夫 山田 誠 波頭 経明 足立 尊仁  
松井 康司\*〔*Jpn J Cancer Chemother* 37(3):443-446, March, 2010〕

Strategy of Treatment for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis: Hiromi Tanemura, Hiroo Oshita, Makoto Yamada, Tsuneaki Hatoh, Takahito Adachi and Kouji Matsui (Dept. of Surgery, Gifu Municipal Hospital)

## Summary

In advanced gastric cancer with peritoneal metastasis, adjuvant chemotherapy after primary tumor resection showed considerably poor prognosis with a median survival time of only 232 days. So, we changed the strategy that we start systemic chemotherapy at the earliest opportunity without resecting the primary tumor for gastric cancer patients who were diagnosed peritoneal metastasis by laparotomy or staging laparoscopy. Eleven cases of gastric cancer with peritoneal metastasis were administered systemic chemotherapy first including S-1+paclitaxel (PTX). The regimen of chemotherapy of two weeks administration of S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>/day) followed by one week rest and injections of PTX (50 mg/m<sup>2</sup>) at day 1 and 8 for 21 days as one course. Five of eleven cases were performed S-1+PTX as the first-line, the other six cases as the second-line. In some cases, this therapy led to transient responses. Ultimately, most of them showed progressive disease. However, two of eleven cases showed a complete response in the peritoneal metastasis and could receive radical operation for gastric cancer. Both patients were still alive without any relapse at the time of this report. The median survival time of eleven cases of gastric cancer with peritoneal metastasis performed the systemic chemotherapy first with this regimen was 464 days. The survival was considerably prolonged ( $p=0.0500$ ), compared to 232 days in postoperative cases. **Key words:** Gastric cancer, Peritoneal metastasis, S-1, Paclitaxel (Received May 12, 2009/Accepted Jul. 29, 2009)

**要旨** 腹膜転移を有する進行胃癌では術後補助化学療法を行っても、その予後はMSTでわずか232日と不良であった。そこでわれわれは、開腹あるいはstaging laparoscopyにて腹膜転移ありと診断された胃癌に対しては原発巣切除を行わないで、できるだけ早期に全身化学療法を始めることに治療戦略を変更した。11例の腹膜転移を有する胃癌にS-1+paclitaxel (PTX)を含む全身化学療法が優先して行われた。S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>/day) 2週投与、PTX (50 mg/m<sup>2</sup>) はday 1, day 8に投与し1週休薬を1コースとした。11例のうち5例にPTX+S-1をfirst-lineとして、6例はsecond-lineとして行われていた。何例かは一時的な効果を示す症例も認めたものの、ほとんどの症例はprogressive diseaseであった。しかし11例中2例に腹膜転移のcomplete responseが得られ根治的胃切除が可能となった。2例とも現在無再発生存中である。胃癌腹膜転移に対し全身化学療法を優先して行われた11例のMSTは464日であり、手術先行、術後化学療法例のMST 232日に比べ生存期間が延長する( $p=0.0500$ )可能性が示唆された。

## はじめに

切除不能進行胃癌・再発胃癌のわが国での標準的治療は、現在のところSPIRITS trial<sup>1)</sup>で報告されたようにS-1+CDDPである。しかし、腹膜転移は胃癌再発の40~50%に関与しているとされ<sup>2,3)</sup>、胃癌死亡原因の最も重い因子とされている<sup>4)</sup>が、腹膜転移に対する治療法に関しては全身療法、局所療法を含めいまだ確立された治療法

はない。

最近、種々新しい化学療法剤の開発に伴い、腹膜転移に効果があるとされるS-1<sup>5)</sup>とpaclitaxel (PTX)<sup>6)</sup>を用い、腹膜転移を有する胃癌症例の予後改善の目的で、腹膜転移を有する初発胃癌に対し胃原発巣切除を行わず、S-1+PTXを含む化学療法を先行して行うことで腹膜転移症例の予後改善が得られるかについて検討した。

\* 岐阜市民病院・外科

## I. 対象と方法

腹膜転移を有する胃癌症例に対する治療戦略を検討する目的で、2000～2003年までに胃原発巣切除を行ったが腹膜転移およびCY1で根治Cとなり fluorouracil を中心にした術後補助化学療法が行われていた21例を historical control とし、2003年3月～2008年8月までに開腹または staging laparoscopy にて肉眼的腹膜転移を認め、さらに腹腔洗浄細胞診陽性 (CY1) の胃癌患者に対し、胃原発巣切除は行わないで S-1+PTX を含む化学療法を行った11例を対象とした。

S-1+PTX のレジメンは S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>/day) を2週投与、PTX (50 mg/m<sup>2</sup>) を day 1, 8 に投与し1週休薬を1コースとした。さらに、腹膜転移例に対する手術先行の historical control 例では手術日からの生存期間を算定し、S-1+PTX を含む化学療法優先例との生存期間の比較を行った。生存期間の算出は Kaplan-Meier 法にて行い、有意差検定は logrank test を用いた。

## II. 結果

腹膜転移および CY1 例で胃原発巣切除に続いて術後補助化学療法を行った21例の内訳は胃全摘13例、幽門側胃切除8例であり、リンパ節郭清の程度は D1 11例、D2 10例であった。術後補助化学療法は S-1 13例、S-1+CDDP 1例、UFT 4例、methotrexate+5-FU 2例、5-FU+Leucovorin 1例であった。これらの生存曲線は Fig. 1 に示すごとく生存期間中央値 (MST) は 232日 (7.7 か月) と不良であった。そのため2003年以降、腹膜転移の治療戦略を変更し、開腹または staging laparoscopy にて腹膜転移を認める症例には胃原発巣切除は行わず、化学療法を優先して行うこととした。うち11

例に S-1+PTX が first あるいは second-line として使用されていた。11例の内訳は first-line として S-1+CDDP あるいは S-1 単独療法が使用され、second-line として S-1+PTX が行われた。他の5例は first-line として S-1+PTX が使用されていた。その結果、4例がさらに他の化学療法に、6例は best supportive care へ移行した。しかし2例に著明な胃原発巣の改善がみられ、second look operation として開腹したところ腹膜転移は消失しており、D2 郭清を含めた根治的胃切除が可能となった。

これら胃癌腹膜転移例 (P1+CY1) に対する S-1+PTX の先行投与例の MST は 464日 (15.5 か月) であり、その結果は、まず胃原発巣切除を先行した場合の MST 232日 (7.7 か月) に比べ有意 (p=0.0500) に良好であった (Fig. 1)。

S-1+PTX 単独あるいは、それを含まれた化学療法によ

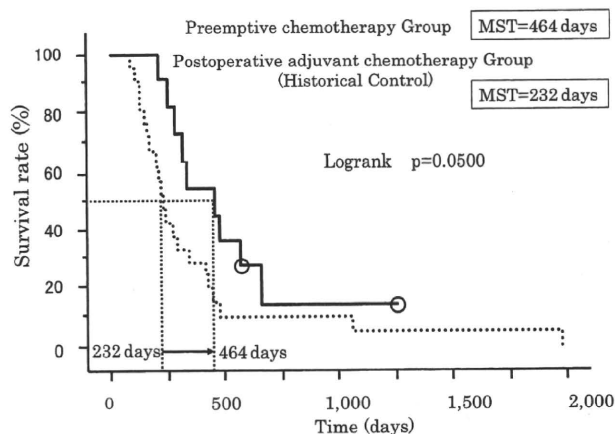


Fig. 1 Comparison of survival with peritoneal metastasis (P1+CY1) of gastric cancer between preemptive chemotherapy group and postoperative adjuvant chemotherapy group

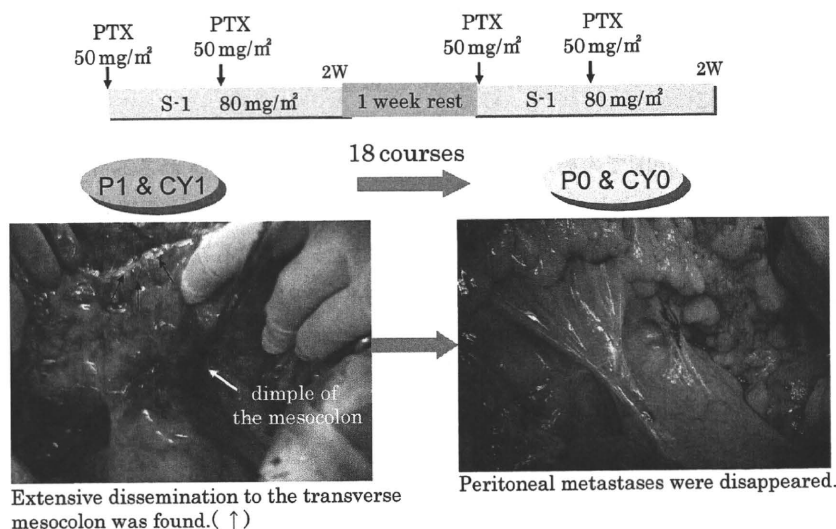


Fig. 2 Clinical course of case 1 (64 y.o. male)

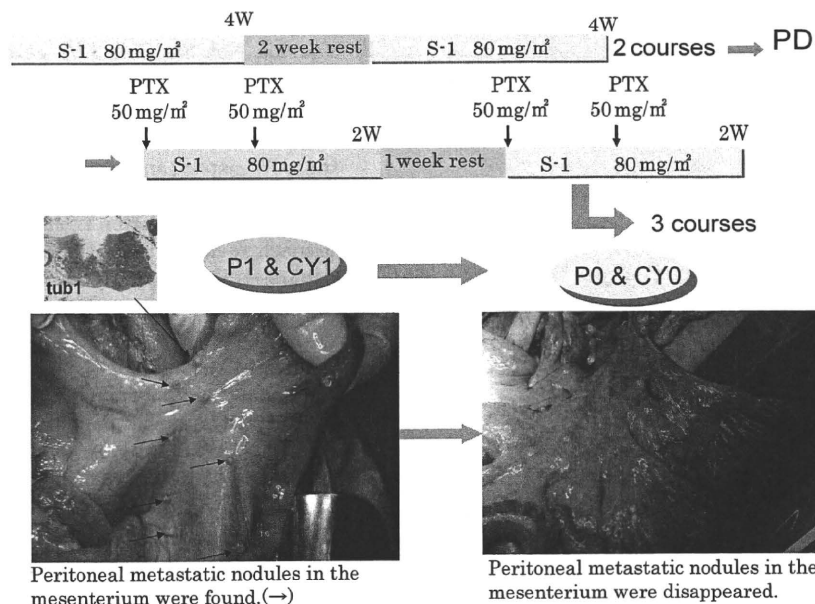


Fig. 3 Clinical course of case 2 (75 y.o. female)

り 2 例の腹膜転移消失例を経験したので供覧する。症例 1 は 64 歳，男性 (Fig. 2)。横行結腸間膜への直接浸潤と多発腹膜転移を認め，T4，P1，CY1 であったため閉腹し，直ちに S-1+PTX を 18 コース行った。胃内視鏡にて胃原発巣の著明な改善がみられたため再開腹した結果，腹膜転移の消失，結腸間膜への浸潤像の消失がみられ，腹腔洗浄細胞診陰性 (CY0) となったため D2 郭清を含めた胃全摘を行った。胃原発巣の病理組織学的評価は Grade 2 であった。症例 2 は 75 歳，女性 (Fig. 3)。胃漿膜面に癌の露出を認め，周囲に lymphatic permeation を認め，小腸間膜に腹膜転移結節が多発しており，T3 (SE)，P1，CY1 であった。閉腹し，S-1 の 4 週投与と 2 週休薬を 2 コース行ったが内視鏡像の増悪を認めたため S-1+PTX に変更し，3 コース行ったところ胃内視鏡にて胃原発巣の著明な改善がみられたため再開腹した。小腸間膜にみられた腹膜転移結節は消失しており，CY0 であったため D2 郭清と胃全摘を行った。胃原発巣の病理組織学的評価は Grade 1b であった。症例 1 は 2 年 3 か月，症例 2 は 1 年を経過した現在無再発生存中である。

### Ⅲ. 考 察

腹膜転移は胃癌の予後規定因子として最も重い因子といえる<sup>4)</sup>。また，開腹時に減量手術を目的として胃切除を行うか否かは意見が分かれる点である<sup>7-9)</sup>。胃癌腹膜転移にて胃切除を優先した自験例 21 例の転帰は MST 232 日と極めて不良であった。術後補助化学療法として fluorouracil を中心とした術後補助化学療法が行えた症例を control としているが，腹膜転移を有するが全身状態がよい患者でも外科的切除が生存に及ぼす有益性がな

く，腹膜転移を有する外科的切除は推奨できないともいわれている<sup>6)</sup>。

そこで，① 早期に十分な化学療法を開始できる。② 外科的侵襲と術後化学療法による免疫能低下を最小限にできる。③ 減量手術による予後改善の明確な証拠がない。④ もし，減量手術をして術後合併症を起こせば化学療法を開始できず生存期間に影響を及ぼす可能性がある，という山本ら<sup>9)</sup>と同様の考え方で，まず腹膜転移を有する胃癌には化学療法を優先することとした。

腹膜転移に対する化学療法としては腹膜への移行が良好<sup>5,6)</sup>とされ，PTX について Kobayashi ら<sup>6)</sup>は静脈内投与後，24 時間以内に癌細胞治療に適した腹腔内濃度に到達し，72 時間その腹腔内濃度が維持されるとしており，腹膜転移に適した薬剤である可能性が高い。また S-1 と PTX との併用による相乗効果<sup>10)</sup>も報告されている。

そのような理由から腹膜転移に first-line あるいは second-line として S-1+PTX を自験 11 例に使用した。ある時期，化学療法の効果を示す症例がみられたが，いずれ progressive disease となり best supportive care に移行する症例が大半であったが，2 例は腹膜転移の消失がみられ根治切除に移行できた。その結果，腹膜転移を合併している症例に対し S-1+PTX を含む化学療法を優先して行った場合の予後は，胃切除を先行した場合に比較し MST で 232 日から 464 日と延長し，historical control との比較ではあるが予後の面からも腹膜転移例では化学療法を優先するほうが有利である可能性が強く示唆される。

S-1+PTX にて腹膜転移に complete response を示した自験 2 症例の特徴としては，いずれも胃原発巣の著明

な改善を伴っていた。したがって、内視鏡などで胃原発巣に著しい改善がみられる症例では staging laparoscopy を行い、腹膜転移が消失、CY0 であれば開腹手術を試みる価値があると考ええる。

今回報告したごとく腹膜転移のため胃原発巣を残し、S-1 と PTX との併用療法で腹膜転移が消失し根治切除が可能となった症例は散見されるにすぎない<sup>9,11)</sup>が、今後仮に腹膜転移合併胃癌に対する S-1 と PTX との併用療法に関する多施設臨床試験が行われるようになれば、さらに自験例でみられるような腹膜転移が消失し根治切除に移行できる症例が増える可能性が示唆される。

### まとめ

腹膜転移例に対し S-1+PTX を中心にした化学療法は高い有効性があることが示唆され、それを腹膜転移合併胃癌に術後補助療法として使用するか、胃切除を行わず、まず化学療法として使用するかの randomized controlled study を計画することは、腹膜転移胃癌治療戦略を立てる上で大きな指針となり得る。

### 文 献

1) Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al*: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet*

- Oncol* 9:215-221, 2008.
- 2) Yoo CH, Noh SH, Shin DW, *et al*: Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 87: 236-242, 2000.
- 3) Yagi Y, Seshimo A and Kameoka S: Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer* 3: 71-80, 2000.
- 4) Dupont J, Lee J, Burton G, *et al*: Adenocarcinoma of the stomach: review of 1497 cases. *Cancer* 41: 941-947, 1987.
- 5) Oshima T, Yamada R, Hatori S, *et al*: Pharmacokinetics of S-1 in patients with peritoneal dissemination of gastric cancer. *Oncol Rep* 16(2): 361-366, 2006.
- 6) Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, *et al*: Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients. *World Gastroenterol* 12 (9): 1412-1415, 2006.
- 7) Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A, *et al*: Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically? *Hepatogastroenterology* 50: 1712-1715, 2003.
- 8) Chin S, Seshimo A, Kure Y, *et al*: A case of gastric cancer with peritoneal metastasis effectively treated by a prolonged period of S-1 therapy, combined with paclitaxel as second-line chemotherapy. *J Tokyo Wom Med Univ* 74(8): 354-358, 2004.
- 9) 山本 壮, 岩田辰吾, 大塚一雄・他: S-1/Paclitaxel 併用療法が著効し根治術が可能になった腹膜播種性胃癌の 1 例. *癌と化学療法* 35(5): 821-823, 2008.
- 10) 帆北修一, 愛甲 孝, 石神純也・他: 切除不能・再発進行胃癌に対する Biweekly PTX/S-1 併用療法について. *癌と化学療法* 33(Suppl I): 95-98, 2006.
- 11) 吉田一也, 山口慎也, 川口昭男: Biweekly Paclitaxel/TS-1 併用化学療法が奏効し治癒切除できた腹膜転移を伴うスキルス胃癌の 1 例. *癌と化学療法* 34(4): 601-604, 2007.

# 癌と化学療法

VOL.37(2010)

進行胃癌に対する S-1+CDDP による術前化学療法の  
術後病理組織効果と予後

種村 廣巳<sup>\*1</sup> 大下 裕夫<sup>\*1</sup> 山田 誠<sup>\*1</sup> 波頭 経明<sup>\*1</sup> 足立 尊仁<sup>\*1</sup>  
松井 康司<sup>\*1</sup> 富田 栄一<sup>\*2</sup> 杉山 昭彦<sup>\*2</sup> 山田 鉄也<sup>\*3</sup>

---

<sup>\*1</sup> 岐阜市民病院・外科

<sup>\*2</sup> 同 消化器内科

<sup>\*3</sup> 同 中央検査部

## 進行胃癌に対する S-1+CDDP による術前化学療法の 術後病理組織効果と予後

種村 廣巳<sup>\*1</sup> 大下 裕夫<sup>\*1</sup> 山田 誠<sup>\*1</sup> 波頭 経明<sup>\*1</sup> 足立 尊仁<sup>\*1</sup>  
松井 康司<sup>\*1</sup> 富田 栄一<sup>\*2</sup> 杉山 昭彦<sup>\*2</sup> 山田 鉄也<sup>\*3</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(3):447-451, March, 2010]

**Therapeutic Outcome and Prognosis in S-1+CDDP Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer—Postoperative Histopathological Assessment:** Hiromi Tanemura<sup>\*1</sup>, Hiroo Oshita<sup>\*1</sup>, Makoto Yamada<sup>\*1</sup>, Tsuneaki Hatoh<sup>\*1</sup>, Takahito Adachi<sup>\*1</sup>, Koji Matsui<sup>\*1</sup>, Eiichi Tomita<sup>\*2</sup>, Akihiko Sugiyama<sup>\*2</sup> and Tetsuya Yamada<sup>\*3</sup> (<sup>\*1</sup>*Dept. of Surgery*, <sup>\*2</sup>*Dept. of Gastroenterology*, <sup>\*3</sup>*Dept. of Clinical Pathology, Gifu Municipal Hospital*)

### Summary

The efficacy and prognosis with neoadjuvant chemotherapy (NAC) for advanced gastric cancer were assessed by histopathological examination of resected tumors. The subjects consisted of cases ( $\leq 75$  y.o.) having type 4/large type 3 (diameter  $\geq 8$  cm) gastric cancer curable by resection based on preoperative imaging diagnostics. The NAC regimen consisted of oral S-1 at 80-120 mg/body on Days 1-21 and CDDP at 60 mg/m<sup>2</sup> on Day 8. After two courses, gastrectomy with D2 or more extended lymph node dissection was performed. Based on histopathological effect grading of resected tumors, patients were classified into responder (grade 2 or above) or nonresponder (grade 1b or below) and analyzed for TS and OPRT gene expressions and prognosis. There were 5 responders and 6 nonresponders. High OPRT expression was mainly associated with responders. On the other hand, high TS expression with low OPRT expression was more frequently associated with nonresponders. At a median follow-up of more than 56 months (minimum follow-up, 54 months; maximum follow-up, 60 months), the 4-year overall survival was 36.4%. Compared to nonresponders, responders showed a longer survival ( $p=0.0864$ ) and relapse-free period ( $p=0.0414$ ). [Conclusion] These results suggest that NAC with S-1+CDDP is promising against resectable advanced gastric cancer; however, its true value will only emerge after completion of the ongoing phase III study of NAC plus surgery and postoperative chemotherapy for resectable large type 3/type 4 advanced gastric cancer (JCOG0501). **Key words:** Neoadjuvant chemotherapy, Prognosis, TS/OPRT (Received May 28, 2009/Accepted Aug. 5, 2009)

**要旨** 切除予後不良進行胃癌に対する術前化学療法(NAC)の治療成績と予後について切除標本病理組織評価から検討した。対象:75歳以下、術前画像診断にて根治切除可能と判断された症例を対象とした。NACのregimenはS-1 80~120 mg/body 3W po+CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> day 8を2コース終了後に胃切除+D2以上を行った。病理組織効果Grade 2以上をresponder (R), Grade 1b以下をnon-responder (N)に分類。TS, OPRTの発現との関係、予後について検討した。結果:検討11症例中R 5例, N 6例であった。OPRT高発現例はR例と主に関連していた。一方, TS high/OPRT low症例ではN例が多い傾向であった。OS(4年以上追跡)は4年生存率36.4%であった。R vs N生存率はR例が良好傾向であった( $p=0.0864$ )。無再発期間はR例が有意( $p=0.0414$ )に良好であった。結語:S-1+CDDPのNACは有効と考えられるが、その真価を確認するためにNACと術後adjuvantとのphase III study (JCOG0501)の結果が待たれる。

### はじめに

再発危険因子の高い腫瘍に対し neoadjuvant chemotherapy (以下 NAC) が微小転移の急激な増殖を未然に

防ぐ可能性が報告されている<sup>1,2)</sup>。現在、胃癌に対する術前化学療法(以下 NAC)は胃癌治療ガイドラインでは T3, T4 を対象とした臨床研究として位置付けられている<sup>3)</sup>。切除後予後不良とされる 4 型/大型 3 型進行胃癌<sup>4)</sup>

\*1 岐阜市民病院・外科

\*2 同 消化器内科

\*3 同 中央検査部

No.	Type of gastric cancer	Mode of operation	Stage	Curability	Histological estimation	Relapse free survival (days)	Survival (days)	Prognosis
1	large 3	distal gastrectomy+D3	IV	B	Grade 2	1,802	1,802	alive
2	large 3	total gastrectomy+D3	I A	A	Grade 2	1,719	1,719	alive
3	large 3	total gastrectomy+D3	I B	A	Grade 2	1,639	1,639	alive
4	large 3	total gastrectomy+D2	I B	A	Grade 2	869	1,185	died
5	4	total gastrectomy+D2	I A	A	Grade 2	331	419	died
6	large 3	total gastrectomy+D3	II	A	Grade 0	1,649	1,649	alive
7	4	total gastrectomy+D2	I B	C (PM+)	Grade 1a	211	1,173	died
8	large 3	total gastrectomy+D3	III A	B	Grade 1a	269	911	died
9	4	total gastrectomy+D2	IV	C (CY1)	Grade 1a	289	385	died
10	4	total gastrectomy+D2	IV	C (P1)	Grade 1b	122	336	died
11	large 3	distal gastrectomy+D2	I B	A	Grade 1a	107	298	died

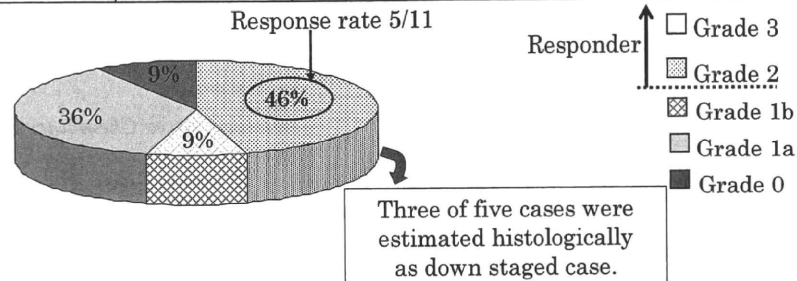


Fig. 1 Cases of neoadjuvant chemotherapy using S-1 and CDDP against type 4/ large type 3 advanced gastric cancer

に対し、S-1 および CDDP を用いた NAC を行ってきたので、その病理組織学的結果からみた予後との関係を中心に報告する。

## I. 対象と方法

2003年6月～2005年5月、術前診断にて4型胃癌および大型3型（胃十二指腸造影検査の測定で腫瘍径が8 cm以上）進行胃癌で術前画像上根治A、B可能と考えられる症例を対象とし、年齢75歳以下、performance status (PS) 0～1を条件とした。11例が登録され、これらの症例に対しS-1 80～120 mg/bodyを21日間内服投与、S-1開始8日目にCDDP 60 mg/m<sup>2</sup>を投与した。1週間の休薬を経て2コースのS-1+CDDPを行った。各コース終了後に胃十二指腸造影検査 (UGI)、胃内視鏡検査 (GIF)、CT検査を行い、増悪がないことを確認し、2コース終了後21～34日に胃切除+D2以上リンパ節郭清を行うこととした。増悪がみられればプロトコルを中止し、直ちに手術を行うか他の化学療法に変更することとした。手術にて根治度A/B症例には再発が確認されるまで術後補助療法は行わなかった。

手術摘出標本の病理組織効果判定<sup>5)</sup>がGrade 2以上を responder, Grade 0～1bを non-responderとし, responder, non-responder別の overall survival, relapse free survivalについてKaplan-Meier法にて検討し、生存率の統計学的有意差検定はlogrank testにて行った。なお, responderと non-responderとの分子生物学的特性を比較する目的で、治療開始前の胃生検材料で判定に十

分な腫瘍量が採取されていた10例について免疫組織学的染色法により thymidine synthetase (TS), orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) の測定を行った。

## II. 結果

### 1. 症例の内訳 (Fig. 1)

対象11症例の肉眼病型では4型4例、大型3型7例であった。11例中2例は非完遂であった。1例は1コース終了時の画像診断で増悪と判定されたため直ちに手術し、他の1例は1コース目にgrade 3の食欲不振と下痢症状が出現し投与11日目で中断、2コース目はS-1, CDDPを減量投与したが15日目でgrade 3の食欲不振が出現し中止、その後手術した。以上の結果、治療完遂率は9/11 (81.8%)であった。NACの1, 2コースを通じてgrade 3の副作用が3例 (2例は食欲不振/下痢, 1例は白血球減少)に出現した。手術術式は胃全摘+D3 4例, 胃全摘+D2 5例, 幽門側切除+D3, 幽門側切除+D2がそれぞれ1例であった。総合所見Stage I A 2例, I B 4例, II 1例, III A 1例, IV 3例であった。根治度A 6例, B 2例, C 3例であった。根治度Cの理由は, PM (+), P1, CY1各々1例ずつであった。根治度Cではsecond-lineとして2例にpaclitaxel (PTX)を中心とした化学療法が行われた。NACの病理組織学的効果判定がGrade 2の responderは5例, Grade 1a 4例, Grade 0, 1bが各々1例であった。病理組織評価からみた奏効率は5/11 (46%)であった。うち3例に組織学的所見からdown stageが確認された症例であった<sup>6)</sup>。な

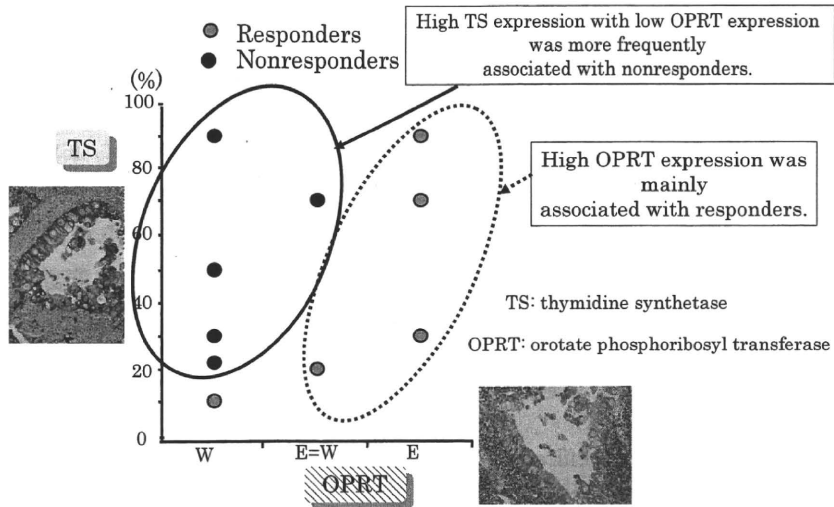


Fig. 2 Molecular biological profiles of NAC responders and nonresponders: TS and OPRT expressions

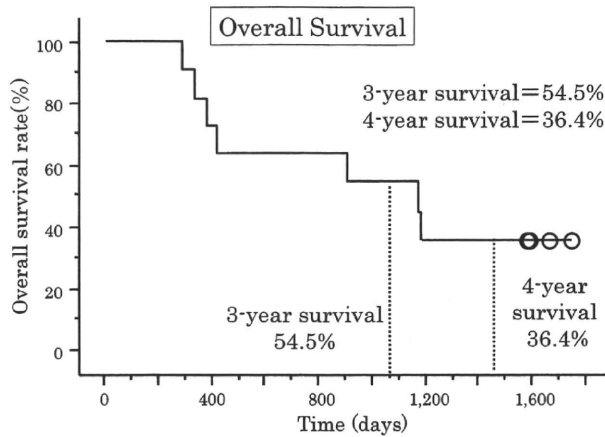


Fig. 3 Overall survival in the cases of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer

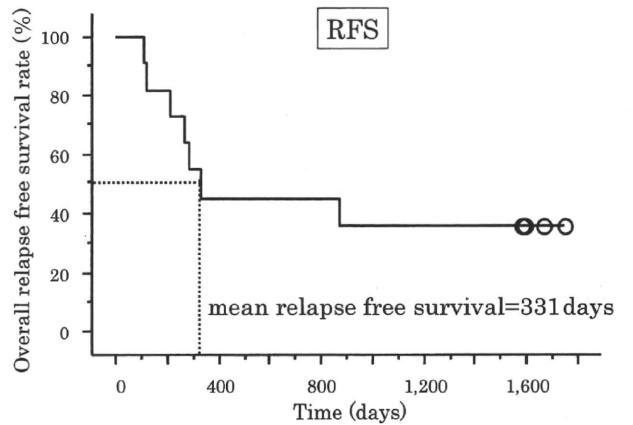


Fig. 4 Relapse free survival in the cases of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer

お, responder として評価された 5 症例はいずれも RECIST ガイドライン<sup>7)</sup>による画像上効果判定は PR であった。non-responder の 6 例中 5 例は SD, 1 例は PD であった<sup>6)</sup>。

2. 化学療法の効果と TS/OPRT の発現との関係

10 例について TS/OPRT の発現についてみると, OPRT 高発現例は TS の発現とは無関係に responder が多く, 一方 TS 高発現, OPRT 低発現例に non-responder の頻度が高い傾向がみられた (Fig. 2)。

3. responder と non-responder の予後の検討

対象症例はすでに 4 年以上追跡できているが, 全体の overall survival は 4 年生存率 36.4% であった (Fig. 3)。無再発生存期間の中央値は 331 日 (11 か月) であった (Fig. 4)。これを responders 5 例と non-responders 6 例で比較すると overall survival では responders のほうが予後良好の傾向がみられ (Fig. 5), また無再発期間でも responders のほうが non-responders に比較し, 有意 ( $p=0.0414$ ) に無再発生存期間の延長がみられた

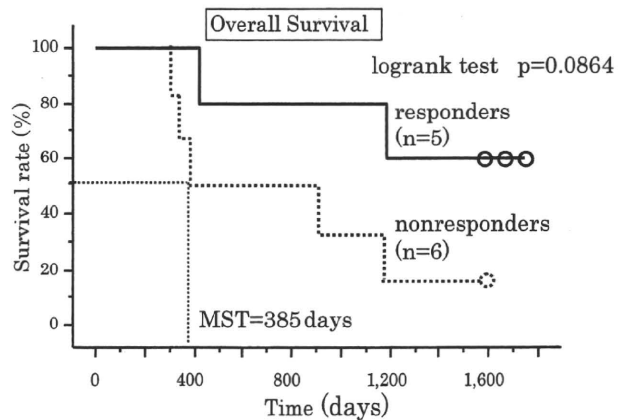


Fig. 5 Histopathological assessment for the efficacy of and prognosis with NAC for advanced gastric cancer (Comparison of overall survival between responders and nonresponders)

(Fig. 6)。

Ⅲ. 考 察

NAC が進行胃癌の術後予後改善につながるか否かに



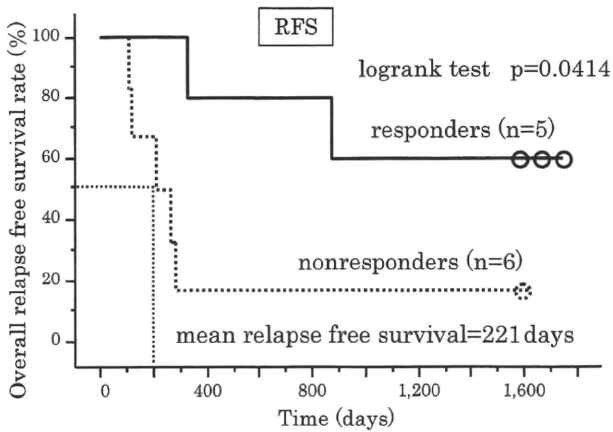


Fig. 6 Histopathological assessment for the efficacy of and prognosis with NAC for advanced gastric cancer (Comparison of relapse free survival between responders and nonresponders)

については、いくつかの trial の報告<sup>8-11)</sup>があるが、いまだその成果は明らかではない。今回の報告は切除予後不良とされる 4 型/大型 3 型胃癌に対し<sup>4)</sup>、高い奏効率が報告されている<sup>12)</sup> S-1+CDDP を用いた Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の胃癌外科グループによる S-1+CDDP を用いた術前化学療法の study (JCOG-0210) に準じてきた。2 例の非完遂例がみられたが、1 例は grade 3 の食欲不振と下痢症状が出現のため 2 コース目の途中で化学療法を中止したが、病理組織評価は Grade 2 の responder であったこと、また 1 例は 1 コース終了時の画像診断で増悪と判定され、事前に取り決めたとおり直ちに手術された症例であり、非完遂例であったが検討対象症例として扱った。また、本臨床試験実施中は術後補助化学療法についての有効性がまだ明らかになっておらず、本検討症例は再発がみられるまで術後補助化学療法を行っていない。

最近、ACTS-GC<sup>13)</sup>の結果により Stage II~III の術後 S-1 1 年間 4 週投与 2 週休薬が standard となり、現在根治切除可能と診断される 4 型/大型 3 型胃癌に対する S-1+CDDP の術前化学療法+術後 S-1 vs 術後 S-1 の phase III study<sup>14)</sup>が on going である。

われわれの検討では、対象とした 4 型/大型 3 型胃癌の NAC 後 overall survival での 4 年生存率は 36.4%、無再発生存期間の中央値も 11 か月と必ずしも良好とは断定できない。しかし、NAC の利点として薬剤効果が組織学的に評価できることがあげられており<sup>15)</sup>、自験例も病理組織学的効果 Grade 2 を responder として評価し、responder と Grade 1b 以下 non-responder の予後を比較すると、overall survival, relapse free survival とともに responder のほうが予後良好の傾向がみられた。NAC の responder が non-responder に比べて予後良好

であるという諸家<sup>8-10)</sup>の報告と軌を一にする結果であった。

今回、S-1+CDDP を NAC の化学療法剤として使用し、病理組織学的判定から 46% の奏効率を得た。また、それら奏効例の予後が良好であるという結果も得られたことから、S-1 ベースにした化学療法が有効か否かを事前に知り得ることは極めて重要なことといえる。そこで 5-FU の代謝関連酵素である TS, OPRT を測定した。本測定は 2 例の非完遂例が 1 例は非完遂にもかかわらず responder であったこと、1 例は明らかな増悪例であったことから、非完遂例も含め検討した。その結果、既報告<sup>16,17)</sup>と同様、OPRT の高発現に responder が多く、また TS 高発現、OPRT 低発現例では S-1 の有効性が乏しいことも示唆された。内視鏡生検材料からの分子生物学的精査は化学療法薬剤の選択のために有意義なことと思われる。

## まとめ

4 型/大型 3 型胃癌に対する S-1+CDDP の NAC を行ってきた。preliminary study ではあるが、NAC の responder が予後向上につながることを示唆された。今後 JCOG0501 の phase III study の結果に注目したい。

謝辞 稿を終えるに当たり、TS, OPRT の免疫組織染色およびその結果につきご指導いただきました神戸大学大学院保健学研究科病態解析学教授 鴨志田伸吾先生に深甚なる感謝の意を表します。

## 文献

- 1) Frei E, Miller J, Clark R, *et al*: Clinical and scientific considerations in preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. *Recent Results Cancer Res* 103: 1-5, 1986.
- 2) Fisher B, Saffer E, Rudock C, *et al*: Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth stimulating factor in mice. *Cancer Res* 49: 2002-2004, 1989.
- 3) 日本胃癌学会・編: 胃癌治療ガイドライン (医師用 2001 年 3 月版). 金原出版, 東京, 2001.
- 4) 笹子三津留, 丸山圭一, 木下 平・他: 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.
- 5) 日本胃癌学会・編: 胃癌取扱い規約. 第 13 版, 金原出版, 東京, 1999.
- 6) 種村廣巳, 大下裕夫, 菅野昭宏・他: 大型 3 型/4 型/Bulky N2 進行胃癌に対する TS-1+CDDP を用いた術前化学療法の経験. *癌と化学療法* 32(13): 2079-2085, 2005.
- 7) Patrick T, Susan GA, Elizabeth AE, *et al*: New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
- 8) Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 17: 256-262, 1993.
- 9) Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, *et al*: Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 91: 918-

- 927, 2001.
- 10) Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, *et al*: Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* **22**: 2774-2780, 2004.
  - 11) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al*: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* **355**(1): 11-20, 2006.
  - 12) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, *et al*: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* **90**: 1521-1525, 2004.
  - 13) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, *et al*: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **358**: 1810-1820, 2007.
  - 14) 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**(6): 1041-1043, 2007.
  - 15) 中島聰總, 山口俊晴, 太田恵一朝・他: 胃癌における Neoadjuvant Chemotherapy の現状と展望. *癌治療と宿主* **14**: 277-282, 2002.
  - 16) 櫻井洋一, 鴨志田伸吾, 古田晋平・他: S-1/Cisplatin 投与胃癌症例における Orotate Phosphoribosyltransferase (OPRT) 値の予後予測因子としての意義. *癌と化学療法* **35**(7): 1147-1155, 2008.
  - 17) Kamoshida S, Suzuki M, Shimomura R, *et al*: Immunostaining of thymidylate synthase and p53 for predicting chemoresistance to S-1/cisplatin in gastric cancer. *Br J Cancer* **96**: 277-283, 2007.
-



## 症例 case report

### S-1/cisplatinを用いた術前化学療法により 根治A手術が可能となった十二指腸浸潤胃癌の1例\*

渡邊伸一郎 二宮基樹 西崎正彦  
松川啓義 塩崎滋弘 大野 聡\*\*

#### はじめに

切除困難な他臓器浸潤を認める高度進行胃癌の予後は不良である。しかし、近年術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy)を施行することにより切除可能となったり、生存期間の延長が得られるとの報告が散見されるようになってきた<sup>1,2)</sup>。

初回手術の際に十二指腸浸潤が著しく、臍頭十二指腸切除をしなければ根治切除が不可能な幽門狭窄を伴う高度進行胃癌に対して胃空腸吻合術を施行し、経口摂取可能とせしめた後にS-1とcisplatin (CDDP)を用いた化学療法を施行し、幽門側胃切除術により根治度A手術が可能となった症例を経験したので報告する。

#### 症 例

症 例 40歳代, 男性

主 訴 腹痛, 嘔吐

家族歴・既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 前記症状を主訴に近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で前庭部から十二指腸球部に及ぶ全周性狭窄を認めた。生検で高分化型腺癌と診断され当科に紹介となった。

入院時所見: 身長171.3cm, 体重56.5kg, BMI 19.3, 体温36.8℃, 血圧126/65mmHg, 脈拍81/分・整であった。眼瞼結膜に貧血, 黄疸はなかった。心肺に異常を認めなかった。腹部は平坦・軟

で、圧痛はなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査所見: Hb 11.9g/dlと軽度の貧血に加えて, AST 42 IU/l, ALT 76 IU/lと軽度肝機能障害を認めたが, その他の血液検査, 生化学検査に異常所見は認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 257.0ng/ml(正常値0~5.0ng/ml), CA19-9 7.9U/ml(正常値0~37.0U/ml), CA125 35.6U/ml(正常値0~35.0U/ml)とCEAおよびCA125の高値を認めた。

上部消化管内視鏡所見: 前庭部から十二指腸球部にかけて全周性にTypeⅢ病変を認めた(図1a)。

上部消化管X線所見: 幽門前庭部から十二指腸球部にわたり全周性の壁不整, 壁硬化と伸展不良を認めた。

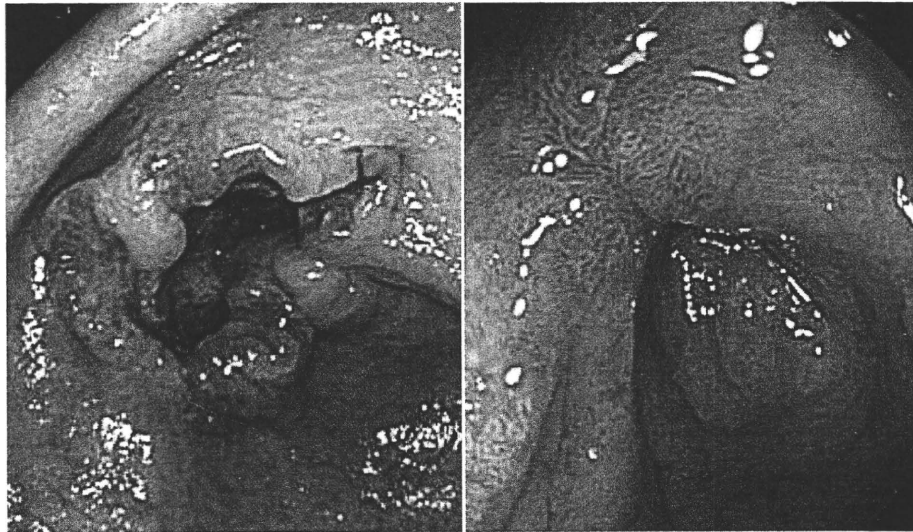
造影CT検査: 前庭部から十二指腸球部にかけてびまん性の胃壁の造影効果を認め, 臍臓に広く接し脂肪層も消失しており浸潤が疑われた。またNo.3, 4, 6, 11pに転移と思われる著明なリンパ節腫脹を認めたが, 肝転移・肺転移および腹膜播種は認めなかった(図2a)。

初回手術所見: 以上の検査所見を総合してcT4, (S1), N2, H0, P0, M0でcStageⅣの胃癌と診断した。経口摂取困難であったために2007年6月に手術に臨んだ。肉眼的に腹膜播種はなく, 腹水や肝転移も認めなかったが, 幽門部を中心とした癌腫は十二指腸下行脚まで浸潤していた。著明なリンパ節腫大を認め, No.6は原発巣と一塊となり臍頭部へ浸潤していた。また, No.8a, 11pは総肝動脈, 脾動脈を巻き込んでおり, 肝十二指腸間膜にも浸潤が及んでいた。よって根治的切除は不能と判断し予定どおりBraun吻合術加胃空腸吻合術を施行した。

キーワード: 胃癌, S-1, cisplatin, 術前化学療法

\* A case of gastric cancer with duodenal invasion with which S-1/cisplatin neoadjuvant chemotherapy lead to curative operation

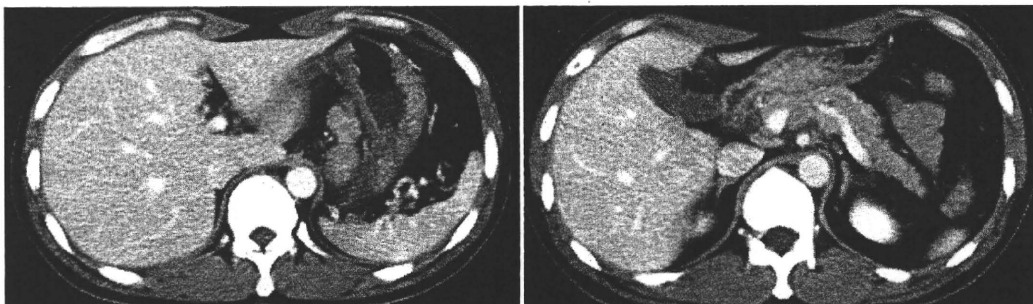
\*\* S. Watanabe, M. Ninomiya (副院長), M. Nishizaki (部長), H. Matsukawa (部長), S. Shiozaki (部長), S. Ohno (部長): 広島市立広島市民病院外科 (☎730-8518 広島市中区基町7-33)。



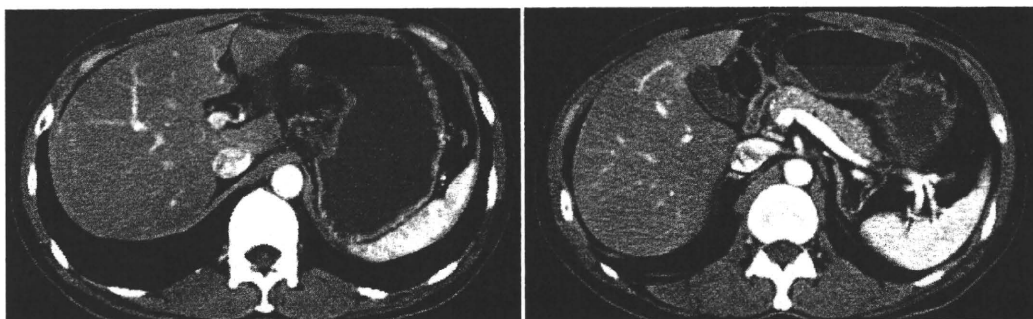
a. 化学療法前. 前庭部から十二指腸球部に全周性の Type III 型病変である.

b. 化学療法後. 胃前庭部小彎側は潰瘍癒痕となり, 幽門と引き摺れて一体化している.

図1. 上部消化管内視鏡像



a. 化学療法前. 前庭部から十二指腸球部にかけてびまん性の胃壁の造影効果と脾への浸潤が疑われる. また, No3, 4, 6, 11p に転移と思われる著明なリンパ節腫脹を認める.



b. 化学療法後. 腫瘍と脾との境界は明瞭となり, リンパ節も縮小を認める.

図2. 腹部造影 CT