

201020064A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

治癒切除後の再発リスクが高い進行胃がん(スキルス胃がんなど)に
対する標準的治療の確立に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究者代表者 笹子 三津留

平成23(2011)年3月

目 次

I. 総括研究報告

治癒切除後の再発リスクが高い進行胃がん（スキルス胃がんなど）に 対する標準的治療の確立に関する研究	1
笹子 三津留	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

	10
--	----

III. 研究成果の刊行物・別刷

	13
--	----

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

治癒切除後の再発リスクが高い進行胃がん（スキルス胃がんなど）に対する
標準的治療の確立に関する研究

研究代表者 笹子 三津留 兵庫医科大学外科 主任教授

腹腔鏡検査を含めた臨床ステージングで遠隔転移が無く、完全切除可能と考えられる大型3型・4型胃がんに対して、D2手術およびTS-1による術後補助化学療法1年投与を対照とし、試験治療であるTS-1+CDDP療法2コース後に同様な手術と補助化学療法を施行する新規治療の優越性を検定するランダム化比較試験を実施している。登録ペースが遅く、本年度は33例の登録にとどまった。予定登録数の316例に対して全体で175例を登録し、23年9月には第1回目の中間解析が実施される。23年度より参加施設が10施設以上増加することが決まり、24年度中の登録完了を目指している。幸い治療関連死は発生しておらず、順調に試験は進んでいる。

研究分担者

井上 暁	東京都立墨東病院 外科 部長	谷口 弘毅	京都第2赤十字病院外科 部長
伊藤 誠二	愛知県がんセンター中央 病院 外科医長	山上 裕機	和歌山県立医科大学第2 外科教授
岩崎 善毅	東京都立駒込病院 外科 部長	河内 保之	長岡中央総合病院 外科 部長
加治 正英	富山県立中央病院 外科 部長	土岐 祐一郎	大阪大学大学院医学系研 究会消化器外科学教授
高木 正和	静岡県立総合病院 外科 教育研修部長	寺島 雅典	静岡県立静岡がんセンタ ー胃外科部長
円谷 彰	神奈川県立がんセンター 消化器外科部長	谷川 允彦	大阪医科大学一般・消化 器外科教授
梨本 篤	新潟県立がんセンター新 潟病院外科 臨床部長		
福島 紀雅	山形県立中央病院 外科 医長		
畑 啓昭	独立行政法人国立病院機 構京都医療センター 外 科医師		
川崎 健太郎	兵庫県立がんセンター 消化器外科部長		

A. 研究目的

全体では70%近い治癒率を達成した胃がんにおいて、依然10%程度の5年生存率にとどまっているスキルス胃がん、あるいはそれに準ずる大きな3型胃がんの予後改善が本研究の目的である。スキルス胃がんは20代の若年者にも多く発生し、数多くの悲劇を生んできた。就労期の患者が多数を占める同疾患の予後改善

の必要性は高く、その社会的な意義も極めて大きい。がん対策基本法にうたわれた75才以下のがん生存率の改善にこの研究は極めて重要である。

B. 研究方法

【研究形式】多施設共同の第Ⅲ相ランダム化比較試験（優越性試験）：標準治療を対照としたランダム化比較試験で、プライマリーエンドポイントは全生存期間。

【研究対象】腹腔鏡検査を含めた臨床的検索で遠隔転移を伴わない（ただし洗浄細胞診陽性は可）、治癒切除可能な8cm以上の大型3型・4型胃癌症例を対象とした。術前の画像診断で食道浸潤が3cm以下であり、登録時の年齢が20歳以上75歳以下、PS0,1、十分な経口摂取ができ、諸臓器の機能が良好で、患者本人の自由意志に基づく文書による同意を得ていること。

【症例登録とランダム割付】腹腔鏡検査の結果を含めて適格性を満たし、同意が得られた患者をJCOGデータセンターで中央登録する。施設、肉眼型、壁深達度、リンパ節転移程度を割付調整因子として最小化法にて割り付ける。

【治療内容】試験治療：術前TS-1(3週投与1週休薬) + CDDP(day8)による化学療法を2コース行う。治癒切除可能症例ではD2以上の郭清を伴う根治手術を行い、術後6週以内よりTS-1単独による化学療法を手術後1年を目安に実施する。対照群：割付後早期に試験群と同様な内容の手術を行い、術後は試験治療と同じTS-1単剤による化学療法を1年を目安に実施する。

【解析方法】全生存期間を用いた中間解析は、予定登録数の半数が登録された後の最初の定期モニタリング時及び全症例が登録を完了して治療が終了する時期の2度予定する。中間解析は適切な方法で多

重性を考慮して行う。最終解析は、全例登録後3年経過時点で行う。

【予定症例数】予定登録数は316例である。

【実施施設】JCOG 胃癌外科グループに所属する消化器がんの基幹施設31施設で実施された。

（倫理面への配慮）

本第Ⅲ相試験は、臨床試験評価委員会では手術単独を対照群とした試験として承認され、開始されたが、ACTS-GC試験（術後TS-1単独療法による補助化学療法を評価するランダム化比較試験）の結果をふまえて標準治療が変わった。倫理的観点から、それが判明した時点で即刻登録を中止した。約半年の作業でプロトコルを改訂し、改訂プロトコルは平成19年2月にJCOG効果安全性評価委員会で承認された。各参加施設では倫理審査委員会の変更点に関する審査を受け、再登録を再開した。本人に口答及び文章による説明を行い、文章による同意を得る。説明内容には、試験参加の自由、同意後の撤回の自由、質問の自由、個人情報扱いなどが含まれ、試験の同意取得は、ヘルシンキ宣言、個人情報保護法、臨床研究に関する倫理指針の総ての要件を満たして行われる。

C. 研究結果

本試験は2005年に手術単独と術前化学療法+手術を比較する試験として開始されたが、2006年に我が国の1000例を超す大規模試験で術後補助化学療法の有用性が証明され、我が国のステージ2以上の進行胃癌に対する標準治療はD2手術+術後TS-1の1年間投与に変更となった。この影響で試験の登録を一時中止して、両群ともに術後補助化学療法を加えた内容に治療を変更して2007年に再開した。2010年3月末までに142例を登

録した。22年度は登録が不調で33例にとどまったが、すでに予定数の半数を超え、23年9月には第1回中間解析が行われる。これまでに手術合併症による死亡はなく、順調に試験は進行している。

D. 考察

治癒切除可能進行胃がんに対する標準治療は3極化しており、米国では治癒切除後に術後放射線化学療法、欧州では術前術後補助化学療法、我が国は治癒切除後(D2)に術後化学療法単独となっている。術前化学療法は高いコンプライアンスが特徴で、微小転移のコントロールに期待が寄せられている。一方で無効症例での手術の遅れ、臨床的ステージングの間違いにより必ず一定頻度でその様な治療が不要な患者にまで負担をかけることなどの問題もある。また、我が国では術後補助化学療法単独でもかなり良好な治療成績を得ること、欧米に比して症例数が5倍以上多く、進行胃がんの全例に入院治療を要する術前化学療法を行う社会的な負担(医療経済)および入院マネジメントの煩雑さから、現時点では広く進行胃がんを対象とするには時期尚早と考えられている。本試験でかかる治療の有効性が明確となれば、ステージ3胃がんでもより予後の良い対象にも術前化学療法を適応しようとする流れが予想できる。一方で、現在、進行再発胃がん症例を対象に、TS-1にOxaliplatinを併用する治療が現在の標準であるTS-1+CDDPに対して非劣性であるかどうかの試験が進行中であり、それが証明されれば外来での術前化学療法が可能となることも考えられる。

E. 結論

予後不良な大型3型・4型胃がんに対し

てTS-1+CDDPによる術前化学療法を2コース行う治療は安全に施行でき、今後の生存解析の結果が注目される。ことに、23年9月に行われる第1回目の中間解析が注目される。

F. 健康危険情報

現在まで登録された症例では該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1)The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group: Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. JAMA, 303(17): 1729-1737, 2010.
- (2)Fukagawa T., Katai H., Saka M., Morita S., Sasajima Y., Taniguchi H., Sano T., Sasako M.: Significance of Lavage Cytology in Advanced Gastric Cancer Patients. World J Surg, 34: 563-568, 2010.
- (3)Fukagawa T., Sasako M., Ito S., Nakanishi H., Inuma H., Natsugoe S., Katai H, and Shimoda T.: The prognostic significance of isolated tumor cells in the lymph nodes of gastric cancer patients. Gastric Cancer, 13:191-196, 2010.
- (4)Sasako M., Inoue M., Lin J-T., Khor, C. Yang H-K and Ohtsu A.: Gastric Cancer Working Group Report. Jpn J Clin Oncol, 40(Supplement 1): i28-i37, 2010.
- (5)Yoshikawa T., Nashimoto A.: A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for

- clinically serosa-positive gastric cancer (JACCRO GC-01 study). *Eur J Surg Oncol*, 36(6): 546-551, 2010.
- (6) Kurokawa Y., Nashimoto A.: Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer. *Br J Surg*, 98: 239-245, 2011.
- (7) Fujiwara Y., Nishida T., Takiguchi S., Nakajima K., Miyata H., Yamasaki M., Yamamoto K., Moon JH., Mori M., Doki Y.: Feasibility study of S-1 and intraperitoneal docetaxel combination chemotherapy for gastric cancer with peritoneal dissemination. *Anticancer Research*, 30: 1335-1340, 2010.
- (8) Makino T., Fujiwara Y., Takiguchi S., Miyata H., Yamasaki M., Nakajima K., Nishida T., Mori M., Doki Y.: The utility of pre-operative peritoneal lavage examination in serosa-invading gastric cancer patients. *Surgery*, 148(1): 96-102, 2010.
- (9) Makino T., Fujiwara Y., Takiguchi S., Tsuboyama T., Kim T., Nushijima Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Mori M., Doki Y.: Preoperative T staging of gastric cancer by Multi-Detector Row Computed Tomography. *Surgery*, in press, 2010.
- (10) Seiji Ito, Yasuhiro Kodera, Yoshinari Mochizuki, Taiki Kojima, Hayao Nakanishi, Yoshitaka Yamamura: Phase II clinical trial of postoperative S-1 monotherapy for gastric cancer patients with free intraperitoneal cancer cells detected by real-time RT-PCR. *World J Surg*. 34: 2083-2089, 2010.
- (11) Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y.: Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/ TOP-002) *Gastric Cancer*. 2011 Feb 23. [Epub ahead of print]
- (12) Aoyama T, Yoshikawa T, Watanabe T, Hayashi T, Ogata T, Cho H, Tsuburaya A.: Survival and prognosticators of gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1. *Gastric Cancer*. 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
- (13) Tanizawa Y., Terashima M.: Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. *Gastric Cancer*, 13(3): 137-148, 2010.
- (14) 笹子三津留: 胃癌成績向上をめざした集学的治療と個別化手術と周術期化学療法をめぐる話題. *胃がん perspective*, 13(2):136-139, 2010.6.
- (15) 笹子三津留: わが国と欧米のリンパ節郭清の考え方. *消化器外科*, 33: 1927-1930, 2010.
- (16) 梨本篤: 進行胃癌に対してリンパ節郭清をどこまで行うか. *外科治療*, 102(1): 36-43, 2010.
- (17) 梨本篤: がん全国登録データからみた胃がん治療の現況と問題点について. *癌の臨床*, 55(10): 713-718, 2010.
- (18) 伊藤誠二: 胃がんに対する補助化学療法 2) 胃がんにおける術前化学療法の臨床試験. *腫瘍内科*, 5(4):374-379, 2010.

- (19) 野村栄治、李相雄、谷川允彦：抗がん剤感受性試験の意義。消化器がん薬物療法2010, pp45-51, 日本メディカルセンター：東京著書, 2010.
- (20) 野村栄治、李相雄、徳原孝哉、谷川允彦：進行胃癌の治療戦略。外科, 72(7): 697-702, 2010.
- (21) 吉川貴己, 青山徹, 渡辺隆文, 林勉, 尾形高士, 長晴彦, 円谷彰, 小林理：微小な腹膜転移 (Minimal Peritoneal Metastasis: MPM) を伴うスキルス胃癌の予後からみた外科切除の意義。癌と化学療法, 37(12): 2264-2266, 2010.
- (22) 寺島雅典、徳永正則、谷澤豊、板東悦郎、川村泰一、近藤潤也、三木友一朗、幕内梨恵、山川雄士、杉沢徳彦、瀧雄介、茂木陽子、大島令子、絹笠祐介、金本秀行、上坂克彦：がん治療のエビデンスと臨床試験 胃癌。外科治療、103(2): 115-123, 2010.
- (23) 寺島雅典、板東悦郎、徳永正則、谷澤豊、川村泰一、近藤潤也、杉沢徳彦、瀧雄介、大島令子、茂木陽子、三木友一朗、山川雄士、幕内梨恵、絹笠祐介、金本秀行、上坂克彦、安井博史、朴成和：腹腔洗浄細胞診陽性例に対する肉眼的治癒切除の意義。癌の臨床、56(4): 291-295, 2010.

2. 学会発表

- (1) 笹子三津留：進行期胃がんにおけるネオアジュバント療法の最先端。中日消化会議 2010、北京、中国、July 10, 2010.
- (2) 笹子三津留：胃がん治療の過去、現在、未来。中日消化会議 2010、北京、中国、July 10, 2010.
- (3) Sasako M., Kinohsita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fuji M., Nakajima T., Ohashi Y.: Five -year

results of the randomized phase III Trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study). 35th ESMO Congress, Milan, Italy, Oct. 8-12, 2010.

(4) Sasako M.: Current status and future perspective of lymphadenectomy for gastric cancer. The 3rd China Forum in Gastrointestinal Cancer and the 2nd Conference of Guangzhou Medical Association Surgery Society. Guangzhou, China, Dec. 11, 2010.

(5) Tsuburaya T., Katayama H., Mizusawa J., Nakamura K., Katai H., Imamura H., Nashimoto A., Fukushima N., Sano T., Sasako M., The Gastric Cancer Surgical Study Group of JCOG: An integrated analysis of two phase II trials (JCOG0001 and JCOG0405) of preoperative chemotherapy followed by D3 gastrectomy for gastric cancer (GC) with extensive lymph node metastasis (ELM). 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, U.S.A., Jan. 20-22, 2011.

(6) Yoshikawa T., Nakamura K., Tsuburaya A., Sano T., Mizusawa J., Katai H., Kurita A., Uyama I., Nomura E., Sasako M., Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group: A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 (S) and Cisplatin (P) followed by D3 gastrectomy for gastric cancer (GC) with extensive lymph node metastasis (ELM): Survival results of

JCOG0405. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, U.S.A., Jan. 20-22, 2011.

(7)Nashimoto A.: The role of surgical treatment in stage IV gastric cancer. 9th Asian Clinical Oncology Society, Gifu, Japan, Aug. 26, 2010.

(8)Kurokawa Y., Fujiwara Y., Takiguchi S., Fujita J., Imamura H., Tsujinaka T., Doki Y.: Randomized controlled trial of bursectomy for cT2-3 gastric cancer: Results of first interim analysis. The 29th Spring Meeting of the Korean Gastric Cancer Association, Busan, Korea, Apr. 23-24, 2010.

(9)Seiji Ito, Yasuhiro Kodera, Yoshinari Mochizuki, Yoshitaka Yamamura, Hayao Nakanishi: Updated results of a phase II trial of postoperative S-1 monotherapy for CEA mRNA (+) gastric cancer patients. The 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society, Gifu, Aug. 25-27, 2010.

(10)Nakamori M., Iwahashi M., Tsuji T., Nakamura M., Ojima T., Iida T., Katsuda M., Hayata K., and Yamaue H.: Postoperative adjuvant chemotherapy of oral S-1 has limited survival benefits for scirrhous gastric cancer patients - future direction. The 9th International Conference of Asian Clinical Oncology Society (ACOS), Gifu, Aug. 25-27, 2010.

(11)Sasako M.: Actual surgical treatment for gastric cancer in Japan. 第82回日本胃癌学会総会、新潟、平成22年3月。

(12)辻仲利政、笹子三津留、佐野武、藤

谷和正、平尾素宏、黒川幸典：胃癌術後補助科学療法の臨床試験：JCOG 試験に関連して。第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、平成22年4月。

(13)吉川貴己、山田貴允、長晴彦、田谷彰、小林理、佐野武、笹子三津留：微小な腹膜転移 (minimal peritoneal metastasis, MPM) を伴うスキルス胃癌の予後からみた外科切除の意義：S1登場により切除の意義は変わったか？第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、平成22年4月。

(14)松本友寛、笹子三津留、藤原由規、菊池正二郎、小石健二、海辺展明、山下英孝：高度進行胃癌に対するTS-1+CDDP 併用術前化学療法の有用性の検討。第65回日本消化器外科学会総会、下関、平成22年7月。

(15)黒川幸典、笹子三津留、佐野武、岩崎善毅、田谷彰、柴田大朗、福田治彦：胃癌の術前化学療法における最適な効果判定基準。第83回日本胃癌学会総会、青森、平成23年3月。

(16)加治正英、新保敏史、牧田直樹、萩野茂太、宮永章平、山口 紫、酒井清祥、橋本伊佐也、芳炭哲也、寺田逸郎、山本精一、前田基一、清水康一：当科における胃癌 D2 リンパ節郭清の工夫について。第65回日本消化器外科学会、下関、2010年7月。

(17)梨本篤：高度進行胃癌に対する術前化学療法としての分割 DCS 療法。第48回日本癌治療学会総会、京都、2010年10月。

(18)梨本篤：がん難民を救うために。第48回日本癌治療学会総会、京都、2010年10月。

(19)藪崎裕、梨本篤：胃癌外科治療の State of the art. 第82回日本胃癌学会総会、新潟、2010年3月。

- (20)中川悟、梨本篤：腹膜播種に対する集学的治療. 第 82 回日本胃癌学会総会、新潟、2010 年 3 月.
- (21)石川卓、梨本篤：高度進行胃癌に対する術前分割 DCS 療法. 第 82 回日本胃癌学会総会、新潟、2010 年 3 月.
- (22)尾山勝信、梨本篤：局所進行胃癌に対する docetaxel/cisplatin/S-1 併用療法+外科切除の第 2 相臨床試験. 第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月.
- (23)山口俊晴、梨本篤：TS-1 胃癌術後補助化学療法比較試験(ACTS-GC)の 5 年追跡調査結果. 第 48 回日本癌治療学会総会、京都、2010 年 10 月.
- (24)藪崎裕、梨本篤：腹膜播種陽性胃癌に対する staging laparoscopy (SL)を用いた治療戦略. 第 48 回日本癌治療学会総会、京都、2010 年 10 月.
- (25)藪崎裕、梨本篤：高度進行胃癌に対する TS-1+CDDP による術前化学療法(NAC)の検討. 第 70 回日本臨床外科学会総会、横浜、2010 年 11 月.
- (26)大日向玲紀、岩崎善毅、大橋学、錦織達人、岩永知大、中野大輔、山口達郎、松本寛、高橋慶一：他に治癒因子のない腹腔内遊離癌細胞陽性胃癌の治療成績. 第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月.
- (27)岩崎善毅、大橋学、岩永知大、大日向玲紀、高橋慶一、山口達郎、松本寛、中野大輔：StageIV胃癌における外科治療の有用性. 第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月.
- (28)角野萌、岩崎善毅、大橋学、岩永知大、大日向玲紀、高橋慶一、山口達郎、松本寛、中野大輔：腹膜播種を伴う高度進行胃癌に対して TS-1+腹腔内 CDDP 投与が著効した一例. 第 32 回日本癌局所療法研究会、奈良、2010 年 6 月.
- (29)小泉理美、岩崎善毅、大橋学、岩永知大、大日向玲紀、前田義治、小室泰司、佐々木栄作、立石陽子：S-1+CDDP 療法による化学療法を施行後、根治切除術が可能となった P0CY1 を伴った 4 型胃癌の 1 例. 第 32 回日本癌局所療法研究会、奈良、2010 年 6 月.
- (30)奥野貴之、岩崎善毅、大橋学、岩永知大、大日向玲紀、中野大輔、山口達郎、松本寛、高橋慶一：S-1 による腹腔内遊離癌細胞の消失効果の検討. 第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月.
- (31)大橋学、岩崎善毅、岩永知大、大日向玲紀、中野大輔、山口達郎、松本寛、高橋慶一：腹膜転移をきたしやすい大型 3 型、4 型、幽門狭窄胃癌に対する治療戦略. 第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月.
- (32)大橋学、岩崎善毅、岩永知大、大日向玲紀、中野大輔、松本寛、山口達郎、高橋慶一：他に治癒因子のない遊離腹腔内癌細胞陽性胃癌に対する術前 S-1+CDDP 療法の効果. 第 48 回癌治療学会学術集会、京都、2010 年 10 月.
- (33)野口岳春、岩崎善毅、大橋学、岩永知大、大日向玲紀、高橋慶一、山口達郎、松本寛、中野大輔：StageIV進行胃癌患者に対する新規抗癌剤治療後の手術の意義. 第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜、2010 年 11 月.
- (34)大橋学、岩崎善毅、大日向玲紀、岩永知大：CY1 を伴う胃癌の治療成績. 第 83 回日本胃癌学会総会、三沢、2011 年 3 月.
- (35)藤原義之、瀧口修司、中島清一、宮田博志、山崎誠、森正樹、土岐祐一郎：進行再発胃癌に対する局麻下腹腔洗浄液採取による腹腔内診断とその臨床応

用. 第 82 回日本胃癌学会総会、新潟、2010 年 3 月.

(36)藤原義之、瀧口修司、中島清一、宮田博志、山崎誠、森正樹、土岐祐一郎：腹膜播種性胃癌に対する集学的治療の検討. 第 82 回日本胃がん学会総会、新潟、2010 年 3 月.

(37)牧野知紀、藤原義之、瀧口修司、坪山尚寛、金東石、主島洋一郎、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：MDCT による胃癌術前 T ステージングの有用性について. 第 82 回日本胃がん学会総会、新潟、2010 年 3 月.

(38)文正浩、藤原義之、磯橋佳也子、下瀬川恵久、山崎誠、宮田博志、中島清一、瀧口修司、畑澤順、森正樹、土岐祐一郎：11C-メチオニン PET を用いた胃癌転移診断の pilot study. 第 82 回日本胃がん学会総会、新潟、2010 年 3 月.

(39)山本和義、藤原義之、山崎誠、宮田博志、瀧口修司、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：進行胃癌に対する Induction Chemotherapy としての Docetaxel, 5-FU, CDDP 併用療法の可能性. 第 82 回日本胃癌学会総会、新潟、2010 年 3 月.

(40)岡田かおる、藤原義之、山崎誠、宮田博志、中島清一、瀧口修司、森正樹、土岐祐一郎：腹部大動脈周囲リンパ節転移陽性胃癌に対する術前化学療法の検討. 第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月.

(41)文正浩、藤原義之、山崎誠、宮田博志、瀧口修司、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：胃癌腹膜播種早期診断のための腹腔洗浄液 Multiple marker TRC 法. 第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月.

(42)藤原義之、瀧口修司、中島清一、宮田博志、山崎誠、森正樹、土岐祐一郎：

進行再発胃癌における腹腔内病変検索を目的とした局麻下腹腔洗浄診断. 第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月.

(43)文正浩、藤原義之、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、瀧口修司、中島清一、森正樹、土岐祐一郎：胃癌腹膜播種早期診断のための腹腔洗浄液 Multiple TRC 法. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010 年 9 月.

(44)文正浩、藤原義之、山崎誠、宮田博志、中島清一、瀧口修司、森正樹、土岐祐一郎：胃癌腹膜播種に対する遺伝子診断の有用性の検討. 第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月.

(45)黒川幸典、瀧口修司、土岐祐一郎、辻仲利政、佐野剛、笹子三津留：SS/SE 胃癌に対する網嚢切除の意義に関するランダム化比較第 III 相試験. 第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月.

(46)伊藤 誠二、佐野 武、笹子 三津留、円谷 彰、古河 洋、福島 紀雅、藤谷 和正、種村 廣巳、中村 健一、山本 精一郎、福田 治彦：高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前 DCS 併用化学療法+外科切除の第 II 相試験. 第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月.

(47)岩橋誠、中森幹人、中村公紀、尾島敏康、中禎二、辻俊明、飯田武、勝田将裕、早田啓治、上田健太郎、山上裕機：CY1 胃癌の手術成績からみた問題点と審査腹腔鏡を用いた新たな治療戦略. 第 83 回日本胃癌学会、三沢、2011 年 3 月.

(48)辻俊明、岩橋誠、中森幹人、中村公紀、中禎二、尾島敏康、飯田武、勝田将裕、早田啓治、山上裕機：胃癌腹膜播種診断における腹腔鏡審査の意義と

治療への応用. 第 65 回日本消化器外科学会総会、下関、2010 年 7 月.

(49)中村公紀, 岩橋誠, 中森幹人, 中 禎二, 尾島敏康, 勝田将裕, 飯田武, 辻俊明, 早田啓治, 山上裕機: (口演)Stage IV 胃癌の外科的切除の意義. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010 年 4 月.

(50)中森幹人, 辻俊明, 岩橋誠, 山上裕機: サージカルフォーラム 1 (消化器外科学会)「消化器外科の基礎研究: 病態解明からの挑戦」スキルス胃癌の外科臨床と 基礎研究のクロストーク. 第 8 回日本消化器外科学会大会, 横浜, 2010 年 10 月.

(51)中森幹人, 岩橋誠, 中村公紀, 中 禎二, 尾島敏康, 飯田武, 勝田将裕, 早田啓治, 辻俊明, 山上裕機: スキルス胃癌 R0 切除症例後方視的 解析から考える治療の方向性. 第 72 回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2010 年 11 月.

(52)辻俊明, 岩橋誠, 中森幹人, 中村公紀, 中禎二, 尾島敏康, 勝田将裕, 飯田武, 早田啓治, 松村修一, 山上裕機: Stage II・III 胃癌における TS-1 術後補助化学療法の実状と問題点. 第 83 回日本胃癌学会, 三沢, 2011 年 3 月.

(53)北谷純也, 中森幹人, 岩橋 誠, 中村公紀, 尾島敏康, 飯田武, 勝田将裕, 辻俊明, 早田啓治, 松村修一, 安岡弘直, 中村靖司, 山上裕機: スキルス胃癌切除例における thrombospondin-1 receptor CD36 の発現と血管密度に関する病理組織学的検討. 第 83 回日本胃癌学会, 三沢, 2011 年 3 月.

(54)中森幹人, 岩橋誠, 中村公紀, 尾島敏康, 飯田武, 辻俊明, 早田啓治, 中 禎二, 松村修一, 山上裕機: Stage IV 胃癌決定因子別集学的治療の実状・問題点と新規治療の開発. 第 83 回日本胃癌

学会, 三沢, 2011 年 3 月.

(55)福島紀雅, 盛 直生, 石山廣志朗, 長谷川和住, 神尾幸則: Type4 胃癌に対する術前化学療法 of 組織学的効果判定の留意点. 第 82 回日本胃癌学会総会, 新潟, 2010 年 3 月.

(56)神尾幸則, 福島紀雅: 腹腔洗浄細胞診陽性胃癌の検討. 第 65 回日本消化器外科学会総会, 下関市, 2010 年 7 月.

(57)藤本博人, 福島紀雅, 野村 尚, 神尾幸則, 飯澤 肇: 胃癌腹膜転移に対する TS-1+Docetaxel 腹腔内投与の検討. 第 72 回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2010 年 11 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当するもの無し

2. 実用新案登録

該当するもの無し

3. その他

該当するもの無し

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
野村栄治、李相雄、谷川允彦	抗がん剤感受性試験の意義	市倉隆、市川度	消化器がん薬物療法2010	日本メディカルセンター	東京都	2010	45-51

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group	Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer.	JAMA	303(17)	1729-1737	2010
Fukagawa T., Katai H., Saka M., Morita S., Sasajima Y., Taniguchi H., Sano T., <u>Sasako M.</u>	Significance of Lavage Cytology in Advanced Gastric Cancer Patients.	World J Surg	34	563-568	2010
Fukagawa T., <u>Sasako M.</u> , Ito S., Nakanishi H., Inuma H., Natsugoe S., Katai H., and Shimoda T.	The prognostic significance of isolated tumor cells in the lymph nodes of gastric cancer patients.	Gastric Cancer	13	191-196	2010
<u>Sasako M.</u> , Inoue M., Lin J-T., Khor, C. Yang H-K and Ohtsu A.	Gastric Cancer Working Group Report.	Jpn J Clin Oncol	40 (Suppl. 1)	i28-i37	2010
Yoshikawa T., <u>Nashimoto A.</u>	A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa-positive gastric cancer (JACCRO GC-01 study).	Eur J Surg Oncol	36(6)	546-551	2010

Kurokawa Y., <u>Nashimoto A.</u>	Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer.	Br J Surg	98	239-245	2010
Fujiwara Y., Nishida T., Takiguchi S., Nakajima K., Miyata H., Yamasaki M., Yamamoto K., Moon JH., Mori M., <u>Doki Y.</u>	Feasibility study of S-1 and intraperitoneal docetaxel combination chemotherapy for gastric cancer with peritoneal dissemination.	Anticancer Research	30	1335-1340	2010
Makino T., Fujiwara Y., Takiguchi S., Miyata H., Yamasaki M., Nakajima K., Nishida T., Mori M., <u>Doki Y.</u>	The utility of pre-operative peritoneal lavage examination in serosa-invading gastric cancer patients.	Surgery	148(1)	96-102	2010
Makino T., Fujiwara Y., Takiguchi S., Tsuboyama T., Kim T., Nushijima Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Mori M., <u>Doki Y.</u>	Preoperative T staging of gastric cancer by Multi-Detector Row Computed Tomography.	Surgery	in press		2010
<u>Seiji Ito,</u> Yasuhiro Kodera, Yoshinari Mochizuki, Taiki Kojima, Hayao Nakanishi, Yoshitaka Yamamura	Phase II clinical trial of postoperative S-1 monotherapy for gastric cancer patients with free intraperitoneal cancer cells detected by real-time RT-PCR.	World J Surg	34	2083-2089	2010
Narahara H, Iishi H, Imamura H, <u>Tsuburaya A,</u> Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y.	Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/ TOP-002).	Gastric Cancer	Epub ahead of print		2011
Aoyama T, Yoshikawa T, Watanabe T, Hayashi T, Ogata T, Cho H, <u>Tsuburaya A</u>	Survival and prognosticators of gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1.	Gastric Cancer	Epub ahead of print		2011

Tanizawa Y., Terashima M.	Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence.	Gastric Cancer	13(3)	137-148	2010
笹子三津留	胃癌成績向上をめざした集学的治療と個別化手術と周術期化学療法をめぐる話題	胃癌 perspective	13(2)	136-139	2010
笹子三津留	わが国と欧米のリンパ節郭清の考え方	消化器外科	33	1927-1930	2010
梨本篤	進行胃癌に対してリンパ節郭清をどこまで行うか	外科治療	102(1)	36-43	2010
梨本篤	がん全国登録データからみた胃癌治療の現状と問題点について	癌の臨床	55(10)	713-718	2010
伊藤誠二	胃癌に対する補助化学療法 2)胃癌における術前化学療法の臨床試験	腫瘍内科	5(4)	374-379	2010
野村栄治、李相雄、徳原孝哉、谷川允彦	進行胃癌の治療戦略	外科	72(7)	697-702	2010
吉川貴己、青山徹、渡辺隆文、林勉、尾形高士、長晴彦、 <u>円谷彰</u> 、小林理	微小な腹膜転移 (Minimal Peritoneal Metastasis: MPM)を伴うスキルス胃癌の予後からみた外科切除の意義	癌と化学療法	37(12)	2264-2266	2010
寺島雅典、徳永正則、谷澤豊、板東悦郎、川村泰一、近藤潤也、三木友一朗、幕内梨恵、山川雄士、杉沢徳彦、瀧雄介、茂木陽子、大島令子、絹笠祐介、金本秀行、上坂克彦	がん治療のエビデンスと臨床試験 胃癌	外科治療	103(2)	115-123	2010
寺島雅典、板東悦郎、徳永正則、谷澤豊、川村泰一、近藤潤也、杉沢徳彦、瀧雄介、大島令子、茂木陽子、三木友一朗、山川雄士、幕内梨恵、絹笠祐介、金本秀行、上坂克彦、安井博史、朴成和	腹腔洗浄細胞診陽性例に対する肉眼的治療切除の意義	癌の臨床	56(4)	291-295	2010

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

「がん臨床研究事業」

研究代表者 笹子 三津留



Online article and related content
current as of May 11, 2010.

Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Meta-analysis

The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research
International Collaboration) Group

JAMA. 2010;303(17):1729-1737 (doi:10.1001/jama.2010.534)

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/303/17/1729>

Supplementary material

eSupplement

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/303/17/1729/DC1>

Correction

Contact me if this article is corrected.

Citations

This article has been cited 1 time.
Contact me when this article is cited.

Topic collections

Oncology; Oncology, Other; Quality of Care; Evidence-Based Medicine; Surgery;
Surgical Interventions; Surgical Oncology; Review; Prognosis/ Outcomes; Drug
Therapy; Drug Therapy, Other; Gastroenterology; Gastrointestinal Diseases
Contact me when new articles are published in these topic areas.

Related Articles published in the same issue

Age-Specific Trends in Incidence of Noncardia Gastric Cancer in US Adults
William F. Anderson et al. *JAMA*. 2010;303(17):1723.

Gastric Cancer An Enigmatic and Heterogeneous Disease
Manish A. Shah et al. *JAMA*. 2010;303(17):1753.

Subscribe
<http://jama.com/subscribe>

Permissions
permissions@ama-assn.org
<http://pubs.ama-assn.org/misc/permissions.dtl>

Email Alerts
<http://jamaarchives.com/alerts>

Reprints/E-prints
reprints@ama-assn.org

Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer

A Meta-analysis

The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group*

ALTHOUGH EPIDEMIOLOGICAL studies describe a reduction in recent years in gastric cancer incidence, gastric cancer is a common and highly fatal disease, with current 5-year survival rates less than 20%.¹ Surgery for disease at an early stage can usually be performed with curative intent, but the 5-year survival rate is disappointing.^{2,3} Over the last 3 decades, numerous phase 3 studies including a surgery-only group have been reported, but definitive evidence of the efficacy of adjuvant chemotherapy is lacking. Recently, the large-scale Japanese phase 3 trial by the Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) group⁴ reported the superiority of S-1 as an adjuvant chemotherapy over surgery alone after D2 lymph node dissection. Its applicability outside of East Asia is uncertain, and the First-Line Advanced Gastric Cancer Study (FLAGS) in advanced disease⁵ that compared cisplatin and S-1 vs cisplatin and fluoropyridines in non-Asian countries was negative. Therefore, standard management following curative surgery is heterogeneous throughout the world.

See also pp 1723, 1753 and Patient Page.

Context Despite potentially curative resection of stomach cancer, 50% to 90% of patients die of disease relapse. Numerous randomized clinical trials (RCTs) have compared surgery alone with adjuvant chemotherapy, but definitive evidence is lacking.

Objectives To perform an individual patient-level meta-analysis of all RCTs to quantify the potential benefit of chemotherapy after complete resection over surgery alone in terms of overall survival and disease-free survival, and to further study the role of regimens, including monochemotherapy; combined chemotherapy with fluorouracil derivatives, mitomycin C, and other therapies but no anthracyclines; combined chemotherapy with fluorouracil derivatives, mitomycin C, and anthracyclines; and other treatments.

Data Sources Data from all RCTs comparing adjuvant chemotherapy with surgery alone in patients with resectable gastric cancer. We searched MEDLINE (up to 2009), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the National Institutes of Health trial registry, and published proceedings from major oncologic and gastrointestinal cancer meetings.

Study Selection All RCTs closed to patient recruitment before 2004 were eligible. Trials testing radiotherapy; neoadjuvant, perioperative, or intraperitoneal chemotherapy; or immunotherapy were excluded. Thirty-one eligible trials (6390 patients) were identified.

Data Extraction As of 2010, individual patient data were available from 17 trials (3838 patients representing 60% of the targeted data) with a median follow-up exceeding 7 years.

Results There were 1000 deaths among 1924 patients assigned to chemotherapy groups and 1067 deaths among 1857 patients assigned to surgery-only groups. Adjuvant chemotherapy was associated with a statistically significant benefit in terms of overall survival (hazard ratio [HR], 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.76-0.90; $P < .001$) and disease-free survival (HR, 0.82; 95% CI, 0.75-0.90; $P < .001$). There was no significant heterogeneity for overall survival across RCTs ($P = .52$) or the 4 regimen groups ($P = .13$). Five-year overall survival increased from 49.6% to 55.3% with chemotherapy.

Conclusion Among the RCTs included, postoperative adjuvant chemotherapy based on fluorouracil regimens was associated with reduced risk of death in gastric cancer compared with surgery alone.

JAMA. 2010;303(17):1729-1737

www.jama.com

No patient-level meta-analyses have been carried out to date. Based on published results, recent meta-analyses⁶⁻¹⁰ indicated that adjuvant chemotherapy produces a small survival benefit, if any, in patients with resected gastric carcinoma (eTable 1, available at <http://www.jama.com>) but did not recommend ad-

juvant chemotherapy as routine therapy. Since then, several additional trials have been conducted in this setting. Overall,

*The Writing Committee of the GASTRIC Group is listed at the end of this article.

Corresponding Author: Xavier Paoletti, PhD, Institut National du Cancer, Direction de la Recherche, 52 Avenue Morizet, 92510 Boulogne Cedex, France (xpaoletti@institutcancer.fr).

the results of some of these trials were promising but inconsistent when all trials were considered. Therefore, it was deemed important to assess the benefit of adjuvant chemotherapy quantitatively through an exhaustive meta-analysis based on individual patient data from all relevant trials.

METHODS

Data from all published randomized trials comparing adjuvant chemotherapy with surgery alone for resectable gastric cancers were sought electronically. The strategy filter for computerized bibliographic searches of MEDLINE (1970 to 2009) is described in the eMethods (available at <http://www.jama.com>). No restriction on language of publication was considered. The Cochrane Central Register of Controlled Trials, the National Institutes of Health trial registry (ClinicalTrials.gov), and proceedings books from major oncologic and gastrointestinal cancer meetings were also examined for published results. To ensure that all relevant trials were included, researchers with expertise in the area were queried for the existence of unpublished trials. Four groups of regimens were specified in the protocol: trials investigating (1) monotherapy agents; (2) fluorouracil, mitomycin C, and other therapies without anthracyclines; (3) fluorouracil, mitomycin C, and anthracyclines; and (4) other polychemotherapy regimens.

Study Selection and Data Extraction

Trials were eligible if they were randomized, they ended patient recruitment before 2004, and they compared any adjuvant therapy after curative resection vs surgery alone. Trials investigating immunotherapy or neoadjuvant or perioperative chemotherapy were excluded. Likewise, trials with radiotherapy or intraperitoneal chemotherapy were not in the scope of our research.

The following data were requested for all individual patients: center, randomization date, date of last follow-up (or date of death), survival sta-

tus, cause of death, relapse status, type and date of relapse if any, TNM stage, overall stage grouping system, performance status (World Health Organization or Karnofsky index), and age at entry. Because the International Union Against Cancer modified the staging system in 1997, stages measured with the old system were expressed according to the new classification. Updated survival status and date of last follow-up were requested from the trialists. Data for patients excluded from the analysis after randomization were obtained whenever possible.

Overall survival (OS) was defined as the time from randomization to death from any cause or to the last follow-up that was used as a date of censoring. Disease-free survival (DFS) was the time to relapse, second cancer, or death from any cause, whichever came first. Detailed information on the type of relapse was not always available. All data were centrally reanalyzed and checked for inconsistencies. In particular, diagnostic tools for randomization quality were systematically applied.¹¹

Statistical Methods

Time-related end points (OS and DFS) were analyzed through log-rank tests, with trial as stratification factor. We used a fixed-effects model and the inverse variance method where the weight of each trial was proportional to the variance of the observed minus expected number of events.¹² Heterogeneity between trials and groups of trials (eg, defined by different chemotherapy regimens) was tested using χ^2 statistics¹³ and measured with the I^2 statistic.¹⁴ Forest plots were used to display hazard ratios (HRs) within individual trials and overall. Within each trial, HRs were estimated without adjusting for any covariates. When a statistically significant effect was detected, the increase in survival probabilities or absolute benefit at 5 or 10 years after randomization was computed based on the estimates of the survival curves. Estimates of the survival curves used the actuarial approach adjusted for trial proposed by the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative

Group,¹⁵ yielding a representation consistent with the main log-rank analyses stratified by trial. Their interpretations are similar to the Kaplan-Meier curves.

The hypothesis of proportional hazards was explored graphically and tested by using the Grambsch and Therneau test¹⁶ with linear residual relation and by including a time-dependent covariate in a stratified Cox model. We further investigated the hazard functions through time in each group under study. Median follow-up was estimated using the reversed Kaplan-Meier function.¹⁷ All patients were included in the analyses as randomly assigned based on an intention-to-treat principle, whether or not they were analyzed in the trial publication. In cases where survival data were missing, those patients were excluded from the analysis.

As a sensitivity analysis we investigated the overall treatment effect in all the identified trials, pooling individual patient data with summary statistics extracted from the publication.¹⁸ We also analyzed these summary statistics separately. In addition, we investigated heterogeneity among the regions where the trials were conducted (Europe, Asia, and the United States). All *P* values were 2-sided at the 5% level, and confidence intervals (CIs) had 2-sided probability coverage of 95%. SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina) was used with macros developed at the European Organization for Research and Treatment of Cancer Data Center (Brussels, Belgium) for meta-analysis and at Institut Gustave-Roussy (Villejuif, France) for survival curves. Hazard functions were plotted with Stata version 9.2 (StataCorp, College Station, Texas). All the results were discussed during 4 large international investigators' meetings organized in different countries.

RESULTS

Thirty-one trials that had randomized 6390 patients were identified (FIGURE 1). We obtained individual data for 3838 patients included in 17 trials (TABLE). This represents 60% of the targeted

data. Corresponding authors of the eligible trials were contacted at least 5 times each between January 2007 and February 2010. Data were not obtained for 2552 patients in 14 trials because of no reply or a refusal to share data from the principal investigator³⁵⁻³⁹ or because data were lost or inaccessible.⁴⁰⁻⁴⁸ One trial²¹ compared surgery alone against 2 investigational groups with fluorouracil or ftorafur. Both groups were pooled. Central randomization was reported in 14 trials (with block stratification for 8 and minimization for 6). All trials were open without blinding procedures. No trials were found to have major inconsistencies in the randomization procedure, and no difference in follow-up could be detected between the 2 groups.

Patient Characteristics

The characteristics of the 3838 randomly assigned patients are listed by group (eTable 2) and chemotherapy regimen (eTable 3). There were no major differences in patient characteristics between treatment groups. The eTables also show summary statistics on the clinical outcomes of interest: median OS and median DFS. Fifty-seven patients (1.5%) with missing survival data were excluded from analyses (date of randomization, last status, and last date were missing for 25, 8, and 49 patients, respectively). They were balanced between the 2 groups (28 patients with chemotherapy vs 29 patients with surgery only). We identified 361 patients and 103 deaths with a last date after the publication date of the related trial.

Any Adjuvant Chemotherapy vs Surgery Alone

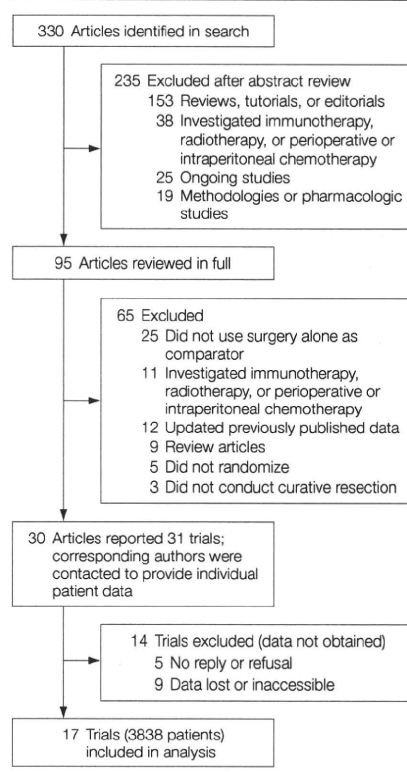
Median follow-up for OS was slightly different between the 2 groups (7 years; range, 0.1-28.2 years in the surgery-only group vs 7.2 years; range, 0.1-30.3 years; $P < .001$), during which 1067 patients in the surgery-only group and 1000 patients in the chemotherapy group died. FIGURE 2 shows the HRs for OS in the individual trials and overall. There was a significant ben-

efit from any chemotherapy compared with surgery alone, with an overall HR of death equal to 0.82 (95% CI, 0.76-0.90; $P < .001$), corresponding to an overall 18% reduction of the hazard with chemotherapy. The estimated median OS was 4.9 years (95% CI, 4.4-5.5) in the surgery-only group vs 7.8 years (95% CI, 6.5-8.7) in the group receiving adjuvant chemotherapy. Absolute benefits were 5.8% at 5 years (from 49.6% to 55.3%) and 7.4% at 10 years (from 37.5% to 44.9%) (FIGURE 3). No significant heterogeneity (variability of trial-specific HRs) was apparent across the set of trials ($P = .52$). Globally, there were no time trends in the treatment effect according to the year of last inclusion ($P = .82$). Similarly, no significant heterogeneity was detected across the 3 continents ($P = .27$) (eFigure 1, available at <http://www.jama.com>).

As a sensitivity analysis, we combined summary statistics extracted from unavailable trials with the collected individual patient data for a total of 5866 patients and 28 trials. For 3 trials,^{43,44,47} no summary statistics could be extracted from the report. Neither the general conclusions nor the magnitude of the observed treatment effect (HR, 0.82; 95% CI, 0.77-0.88; $P < .001$) were modified (eFigure 2). Analysis of the 11 trials with available summary resulted in an HR of 0.81 (95% CI, 0.73-0.91; $P < .001$). No significant heterogeneity was detected ($P = .11$).

Disease-free survival was available on a subset of 14 trials with a total number of 3297 patients from the 21 trials that collected this information, representing 78% of the targeted number of patients. On this subpopulation, we observed an HR of death of 0.85 (95% CI, 0.77-0.93), consistent with the estimate on the full database. Hazard ratios for DFS in individual trials and overall are shown in FIGURE 4. Adjuvant chemotherapy improved DFS compared with surgery alone with an overall HR of 0.82 (95% CI, 0.75-0.90; $P < .001$). The absolute benefit at 5 years was 5.3%, from 48.7% to 54.0% (eFigure 3). There was no indication of

Figure 1. Study Flowchart



heterogeneity between trials in treatment effect ($P = .57$).

Analysis of Groups of Regimens

An interaction test between the type of regimen (monochemotherapy; fluorouracil and mitomycin C with anthracyclines; fluorouracil, mitomycin C, and others without anthracyclines; other polychemotherapy) and the treatment effect on OS and on DFS were not significant ($P = .13$ for both). In the sensitivity analysis, interaction was of borderline significance for OS ($P = .05$). We further explored these 4 groups. Survival curves are provided as supplementary material (eFigures 4 through 7).

Monochemotherapies. The 2 medium-sized trials^{19,20} (1 European, 1 Japanese) included a total of 324 patients of whom 317 patients were eligible for the meta-analysis with OS data. They showed a statistically significant benefit of adjuvant monochemotherapy over surgery alone (HR, 0.60; 95% CI, 0.42-0.84; $P = .03$), with 5-year survival rates of

ADJUVANT CHEMOTHERAPY AND RESECTABLE GASTRIC CANCER

Table. List of the Included Randomized Trials

Source	Adjuvant Chemotherapy	Dosage	Schedule	Patients, No.		Recruitment Period	UICC Stage, %	Follow-up, Median (Range), y
				CT (n = 1953)	S (n = 1885)			
Monochemotherapy								
				(n = 163)	(n = 161)			
Grau et al, ¹⁹ 1993	Mitomycin C	20 mg/m ² IV (day 1)	Every 6 wk (4 cycles)	68	66	1977-1983	I, 14; II, 32; III, 54	11.2 (0.8-20.1)
Nakajima et al, ²⁰ 2007	Uracil plus tegafur	360 mg/m ² /d orally	Every wk (16 mo)	95	95	1987-2001	II, 75; III, 25	6.0 (1.2-8.4)
Polychemotherapies: fluorouracil + mitomycin C + others without anthracyclines								
				(n = 572)	(n = 481)			
Nakajima et al, ²¹ 1984 ^a	Mitomycin C Fluorouracil or ftorafur Cytosine arabinoside Fluorouracil or ftorafur	1.3 mg/m ² IV 167 mg/m ² or 267 mg/m ² IV 13 mg/m ² IV, then orally 133 mg/m ² or 670 mg/m ²	Twice a week for 5 wk Twice a week for 5 wk Twice a week for 5 wk For 2 y	156	72	1974-1977	I, 46; II, 29; III, 21; X, 4	24.2 (11.4-30.3)
Nakajima et al, ²² 1999	Mitomycin C Fluorouracil Uracil plus tegafur	1.4 mg/m ² IV 166.7 mg/m ² IV 300 mg/m ² /d orally	Mitomycin C and fluorouracil: for the first 3 wk Oral uracil plus tegafur: for the next 18 mo	288	285	1988-1992	I, 90; II, 9; III, 1	6.7 (2.9-8.6)
Nashimoto et al, ²³ 2003	Mitomycin C Fluorouracil Cytosine arabinoside Fluorouracil	1.3 mg/m ² IV 167 mg/m ² IV 13 mg/m ² IV 134 mg/m ² orally	Fluorouracil IV: for the first 3 wk Fluorouracil orally: for the next 18 mo	128	124	1993-1994	I, 94; II, 6	5.9 (2.7-8.2)
Polychemotherapies: fluorouracil + mitomycin C + anthracyclines								
				(n = 497)	(n = 516)			
Coombes et al, ²⁴ 1990	Fluorouracil Doxorubicin Mitomycin C	600 mg/m ² IV 30 mg/m ² IV 10 mg/m ² IV	8-wk cycle (6 cycles)	133	148	1981-1984	I, 20; II, 24; III, 40; IV, 16	13.0 (0.1-21.6)
Lise et al, ²⁵ 1995	Fluorouracil Doxorubicin Mitomycin C	400 mg/m ² IV 40 mg/m ² IV 10 mg/m ² IV	Every 6 wk (7 cycles)	155	159	1979-1989	I, 17; II, 25; III, 40; IV, 18	6.5 (0.9-12.3)
Macdonald et al, ²⁶ 1995	Fluorouracil Doxorubicin Mitomycin C	600 mg/m ² IV 30 mg/m ² IV 10 mg/m ² IV	8-wk cycle (6 cycles)	109	112	1978-1991	I, 19; II, 41; III, 40	16.6 (2.9-23.9)
Tsavaris et al, ²⁷ 1996	Fluorouracil Epirubicin Mitomycin C	600 mg/m ² IV 30 mg/m ² IV 10 mg/m ² IV	8-wk cycle (3 cycles)	47	45	1988-1994	I, 16; II, 39; III, 45	4.9 (0.6-6.2)
Popiela et al, ²⁸ 2004 ^b	Fluorouracil Doxorubicin Mitomycin C	600 mg/m ² IV 30 mg/m ² IV 10 mg/m ² IV	8-wk cycle (6 cycles)	53	52	1988-1992	III, 76; IV, 24	13.0 (2.5-15.5)
Other polychemotherapies								
				(n = 721)	(n = 727)			
Douglass and Stablein, ²⁹ 1982	Semustine Fluorouracil	150 mg/m ² orally 325 mg/m ² IV 325 mg/m ² IV	Every 10 wk (for 2 y)	91	88	1975-1980	NA	12.1 (2.2-13.9)
Engstrom et al, ³⁰ 1985	Semustine Fluorouracil Fluorouracil	150 mg/m ² orally 350 mg/m ² IV 375 mg/m ² IV	Day 1 Every 10 wk (for 2 y)	100	96	1975-1980	NA	16.5 (0.4-24.9)
Krook et al, ³¹ 1991	Fluorouracil Doxorubicin	350 mg/m ² IV 40 mg/m ² IV	5 d every mo (3 cycles)	63	64	1979-1989	NA	15.6 (5.7-19.8)
Bajetta et al, ³² 2002	Etoposide Doxorubicin Cisplatin Leucovorin Fluorouracil	120 mg/m ² IV 20 mg/m ² IV 40 mg/m ² IV 100 mg/m ² IV 375 mg/m ² IV	For 2 cycles	135	136	1994-1997	I, 8; II, 31; III, 51; IV, 10	6.2 (0.1-9.5)
Bouché et al, ³³ 2005	Fluorouracil Cisplatin	800 mg/m ² IV then 1 g/m ² 100 mg/m ² IV	5 d Every 4 wk (4 cycles)	138	140	1989-1997	I, 34; II, 29; III, 25; IV, 12	8.1 (0.4-12.7)
Nitti et al, ³⁴ 2006 ^c	Fluorouracil Doxorubicin Methotrexate with leucovorin	1.5 g/m ² IV 30 mg/m ² IV 1.5 g/m ² IV with 15 mg/m ² (oral or IV)	For 6 cycles	103	103	1991-1998	I, 13; II, 25; III, 61; IV, 1	7.0 (2.6-11.3)
Nitti et al, ³⁴ 2006 ^c	Fluorouracil Epirubicin Methotrexate with leucovorin	1.5 g/m ² IV 70 mg/m ² IV 1.5 g/m ² IV with 30 mg/m ² (oral or IV)	For 6 cycles	91	100	1990-1998	I, 9; II, 87; IV, 4	6.9 (0.5-11.1)

Abbreviations: CT, chemotherapy; IV, intravenous; NA, not available; S, surgery alone; UICC, International Union Against Cancer.

^aInvestigated 2 regimens; in the second one, ftorafur replaced fluorouracil. The data are pooled.

^bInvestigated chemotherapy + bacille Calmette-Guerin in a third group that was not included.

^cRelied on a combined analysis of 2 databases that are analyzed separately.