

どでは選択的に起こるわけではないので問題とはならないが、リンパ節転移では通常原発巣の近傍、もっといえばセンチネルリンパ節から転移が生じていくと考えられている。これはわずかな例外を除いてほぼ間違いないといえよう¹⁹⁾。しかし、リンパ節転移のない早期の癌でもその多くの症例で骨髄に癌細胞が存在し、リンパ節転移は局所への癌細胞の回帰として発生しているという考え方と古典的なバリアー説のとおり、癌の進展の初期においては全身化と同時に局所のリンパ管内を癌細胞が流れ出て転移を起こしているという考えの両方があり得る。リンパ節転移をしている癌細胞が stem cell 的な特徴を有しているという報告はいまだされていないと思うが、両者が混在している可能性が高い。すべてのリンパ節転移も血行性転移と同様に Niche や stem cell が関与して発生しているとするなら、リンパ節転移がなぜセンチネルリンパ節から発生するのか、リンパ節転移の個数がなぜ予後因子となるのか、さらにいえばなぜ胃癌ではリンパ節郭清あるいは郭清領域に相当する部位への放射線治療が治療成績を改善するのが説明できない。リンパ節転移には血行性転移とは異なる何か未知の別個のメカニズムが関与していると想定される。

治療成績を比較するとき： ステージマイグレーション

さて、このように欧米と本邦を対比する意義はどんどん薄れつつあるが、治療成績の比較をするときには、必ず頭に入れておく必要があるのが stage migration (ステージマイグレーション) という概念である²⁰⁾。そもそもステージは予後の異なる患者のグループを指標となるメジャー (古典的には TNM 各因子、最近では癌の遺伝子変化など) で分類して種分けする道具である。多くの癌腫では依然 TNM が主流であり、リンパ節転移は N 因子として、それが転移個数であれ、転移度であれ、局在分類であれ、重要な分類の指標の 1 つである。しかし、リンパ節転移のステージングはリンパ節郭清の方法 (範囲)、リンパ節の組織学的検索方法などが大きく関与し、検索個数が少なければ少ないほど正しいステージより軽度の進行期に分類してしまう。この現象をステージマイグレーションという。拡大郭清を実施して、摘出されたすべてのリンパ節を検索し、しかも多切片検索すれば、転移巣を見落とす可能性はきわめて小さくなる。郭清範囲が小さく、し

かも病理医が大きめのリンパ節しか検索してくれない国でのステージは小さな転移リンパ節の多くを見落としている可能性があり、実際より初期のステージに分類されている可能性が高い。治療として行われる郭清程度が違うシリーズの治療成績のステージ別比較ではステージマイグレーションを常に念頭におき、T 因子だけで検討したり臨床的 N ステージだけで比較するほうが比較性は保たれる。リンパ節転移が多いほうが個々の患者の予後が不良なのは通常であり、ステージが不正確なシリーズほどステージ別の治療成績は悪くなる。同じ患者をもっと正確にリンパ節を検索してステージングすれば、より初期のステージの患者数は減少し、より進んだ時期の患者が増加して、いずれの群の生存率も数字上よくなる。これを忘れた比較は欧米人から相手にされないので注意が必要である。

文 献

- 1) 笹子三津留, 片井均, 佐野武: わが国と欧米における進行癌に対するリンパ節郭清の考え方. 消化器外科, 22: 1321~1326, 1999.
- 2) Haraguchi, N., Utsunomiya, T., Inoue, H., Tanaka, F., Mimori, K., Barnard, G. F. and Mori, M.: Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. Stem Cells, 24: 506~513, 2006.
- 3) Mimori, K., Fukagawa, T., Kosaka, Y., Kita, Y., Ishikawa, K., Etoh, T., Iinuma, H., Sasako, M. and Mori, M.: Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. Clin. Cancer Res., 14: 2609~2616, 2008.
- 4) Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A., Furukawa, H., Nakajima, T., Ohashi, Y., Imamura, H., Higashino, M., Yamamura, Y., Kurita, A. and Arai, K., for ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N. Engl. J. Med., 357: 1810~1820, 2007.
- 5) Mimori, K., Fukagawa, T., Kosaka, Y., Ishikawa, K., Iwatsuki, M., Yokobori, T., Hirasaki, S., Takatsuno, Y., Sakashita, H., Ishii, H., Sasako, M. and Mori, M.: A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases. Ann. Surg. Oncol., 15: 2934~2942, 2008.
- 6) Alix-Panabières, C., Vendrell, J. P., Slijper, M., Pelle, O., Barbotte, E., Mercier, G., Jacot, W., Fabbro, M. and Pantel, K.: Full-length cytokeratin-19 is released by human tumor cells: A potential role in human metastatic progression of breast cancer. Breast Cancer Res., 11: R39, 2009.

- 7) Pantel, K., Brakenhoff, R. H. and Brandt, B. : Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumor cells. *Nat. Rev. Cancer*, 8 : 329~340, 2008.
- 8) Cady, B. : Basic principles in surgical oncology. *Arch. Surg.*, 132 : 338~346, 1997.
- 9) Cady, B. : Lymph node metastasis, indicator, but not governors of survival. *Arch. Surg.*, 119 : 1067~1072, 1984.
- 10) 笹子三津留, 衛藤剛, 阪 真, 片井均, 佐野武 : 最新の標準治療 ; 胃癌—進行胃癌. *外科*, 63 : 1448~1452, 2001.
- 11) Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., Hundahl, S. A., Estes, N. C., Stemmermann, G. N., Haller, D. G., Ajani, J. A., Gunderson, L. L., Jessup, M. and Martenson, J. A. : Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.*, 345 : 725~730, 2001.
- 12) Wu, C. W., Hsiung, C. A., Lo, S. S., Hsieh, M. C., Chen, J. H., Li, A. F. Y., Lui, W. Y. and Whang-Peng, J. : Nodal dissection for patients with gastric cancer : A randomized controlled trial. *Lancet Oncol.*, 7 : 309~315, 2006.
- 13) Degiuli, M., Sasako, M., Ponti, A. and Calvo, F., for the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) : Survival results of a multicenter phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 90 : 1727~1732, 2004.
- 14) Roviello, F., Marrelli, D., Morgagni, P., de Manzoni, G., Di Leo, A., Vindigni, C., Saragoni, L., Tomezzoli, A. and Kurihara, H., for the Italian Research Group for Gastric Cancer : Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes : A longitudinal multicenter study. *Ann. Surg. Oncol.*, 9 : 894~900, 2002.
- 15) Edwards, P., Blachshow, G. R. J. C., Lewis, W. G., Barry, J. D., Allison, M. C. and Jones, D. G. B. : Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br. J. Cancer*, 90 : 1888~1892, 2004.
- 16) De Bree, E., Charalampakis, V., Melissas, J. and Tsiftsis, D. : The extent of lymph node dissection for gastric cancer : A critical appraisal. *J. Surg. Oncol.*, 102 : 552~562, 2010.
- 17) Okines, A., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D. and Cervantes, A., on behalf of the ESMO guideline working group : Gastric cancer : ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 21 : v50~v54, 2010.
- 18) 日本胃癌学会編 : 胃癌治療ガイドライン (医師用 2010年10月改訂), 第3版, 金原出版, 東京, 2010.
- 19) Kitagawa, Y., Saikawa, Y., Takeuchi, H., Mukai, M., Nakahara, T., Kubo, A. and Kitajima, M. : Sentinel node navigation in early stage gastric cancer : Updated data and current status. *Scand. J. Surg.*, 95 : 256~259, 2006.
- 20) Feinstein, A. R., Sosin, D. M., Wells, C. K. : The will Rogers phenomenon : Stage migration and new techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N. Engl. J. Med.*, 312 : 1604~1608, 1985.

消化器外科 2010年 11 月号

特集・膵癌の治療戦略

好評発売中!
定価2,520円(税込)

特集

今日の胃癌治療を知る

進行胃癌に対してリンパ節郭清をどこまで行うか

Lymphadenectomy for advanced gastric cancer

梨本 篤 藪崎 裕*

NASHIMOTO Atsushi

YABUSAKI Hiroshi

中川 悟*

NAKAGAWA Satoru

治癒切除可能な T2 以深の進行胃癌に対しては D2 リンパ節郭清が定型手術の標準術式である。今回は最近話題となっている進行胃癌に対するリンパ節郭清に関するトピックスについて、D1 vs D2 リンパ節郭清、腹部大動脈周囲リンパ節郭清、下縦隔リンパ節郭清のための開胸の必要性、上部進行胃癌における No.10 リンパ節郭清のための脾摘、胃全摘+脾体尾部・脾合併切除、No.14v リンパ節郭清などの諸項目について考察を加えた。

はじめに

リンパ節郭清の適応としては cT1 腫瘍でリンパ節転移の可能性が低いものに対しては D1 郭清を行うが、T2 以深の腫瘍に対しては D2 郭清を原則とする。胃癌取扱い規約第13版ではリンパ節転移が予後に及ぼす影響を加味して分類されており、D3 郭清は拡大郭清と位置づけられている。したがって、D2 リンパ節郭清が定型手術の標準術式となり、治癒切除可能な T2 以深の腫瘍に適応される。腫瘍深達度は手術術式を決定するための基本となる因子であるが、術前・術中の正診率には限界があり、またリンパ節転移がないことを肉眼で確認することはほぼ不可能である。したがって、このことを熟知したうえで切除・郭清範囲を決定する必要がある。

今回は現在話題となっている進行胃癌に対するリンパ節郭清に関するトピックスについて文献的考察を交え検討した。

I. D1 vs D2 リンパ節郭清

日本では1960年代に D2 郭清が紹介されて以降¹⁾、D2 郭清が安全に施行されており標準治療として認識されている²⁾。全国胃癌登録によると D2 郭清による術死亡率は2%以下であり³⁾、専門施設では1%以下であった⁴⁾。胃癌に対するリンパ節郭清の有用性は認められているものの、全世界的にはいまだにリンパ節郭清の程度に関しては controversial といわざるを得ない。

USA の INT-0116 study は⁵⁾ 放射線化学療法

新潟県立がんセンター新潟病院外科 臨床部長 *部長

Key words : 進行胃癌/D1 郭清と D2 郭清/腹部大動脈周囲リンパ節郭清/下縦隔リンパ節郭清/脾摘/No.14v リンパ節郭清

がD0/1 郭清による治癒切除後の局所コントロールには効果があることを証明した。オランダ⁶⁾および英国のMRC trial⁷⁾では手術の質や術後管理に問題があったもののD2 郭清がD1 郭清に比較し、在院死がそれぞれ10% vs 4%, 13% vs 6.5%と多く、かつ生存率の向上は認められなかった。しかし、1施設あたりの年間登録症例数は1例や1.5例ときわめて少なく、これらの結果はD2 郭清を伴う胃癌手術の経験不足による合併症の増加、欧米人と日本人との体格の差とも考えられる。65歳以上、男性および拡大リンパ節郭清が在院死のリスク因子として指摘されている⁸⁾。

リンパ節郭清に関する多くのRandomized Controlled Trial(RCT)⁹⁾⁻¹⁶⁾の結果から、欧米ではD2 郭清はD1 郭清と比較して合併症の増加をもたらすが、生存率の延長に寄与しない郭清術として認識されており、いずれの研究においてもD2 郭清の優位性は証明されていない(表1)。したがって、D2 リンパ節郭清を伴う胃切除は一般的な手術とはされておらず、D1 リンパ節郭清を標準としている傾向がみられる。British National Health Service Cancer Guidance は日常診療としてはD2 郭清を控える方針を打ち出している。

最近、欧米からもD1 郭清とD2 郭清では術後合併症や手術死亡に差がないという報告がみられるようになった¹⁷⁾¹⁸⁾。米国からも、その後Stage II/IIIA 胃癌に対するD2 郭清の延命効果が報告されている¹⁹⁾。ドイツ²⁰⁾やブラジル²¹⁾でもD1 郭清とD2 郭清の合併症や在院死に差がなかったと述べているし、イタリアでのprospectiveな多施設共同試験²²⁾にて、在院死は3.1%であり、専門の施設ではD2郭清が安全であるとしている。また、台湾²³⁾²⁴⁾、イギリス²⁵⁾のRCTでもD2/3 郭清がD1 郭清より優れていることが証明された。進行胃癌に対するD2 郭清を伴う胃切除が世界の標準治療になりつつある。

II. 腹部大動脈周囲リンパ節郭清

1976年にD2+No.16郭清の5年生存例が報告²⁶⁾されて以来、系統的にD3 郭清する手技が確立されてきた。各施設におけるNo.16転移陽性例の5年生存率は11.5~23.1%²⁷⁾⁻³¹⁾であり、D2 郭清群よりもNo.16郭清を追加した群の予後が良好であった。その理由として、stage migrationやNo.16に存在した微小転移の除去効果などが推測

表1 D1 vs D2/D3 LN dissection

Author	No. of cases	Morbidity/Mortality	5YSR
Robertson (Hong Kong) 1994	D1DG : 25 D2TG : 30	D1 : 39%/ 6 % D2 : 38%/ 6 %	D1 : 1511 days* D2 : 922 days*
Roukos (Greece) 1995	D1 : 31 D2 : 43	D1 : 19%/ 3 % D2 : 37%/ 7 %	D1 : 66% D2 : 58%
Dent (South Africa) 1998	D1 : 22 D2 : 21	D1 : 14%/ 0 % D2 : 38%/ 0 %	D1 : 78% 3YSR D2 : 76%
Bonenkamp (Holland) 1999	D1 : 380 D2 : 331	D1 : 25%/ 4 % D2 : 43%/10%	D1 : 45% D2 : 47%
Cushieri (England) 1999	D1 : 200 D2 : 200	D1 : 28%/6.5% D2 : 46%/13%	D1 : 35% D2 : 33%
Bösing (Germany) 2000	D1 : 104 D2 : 81	D1 : 39%/ 6 % D2 : 38%/ 6 %	D1 : 47% D2 : 53%
Edwards (England) 2004	D1 : 36 D2 : 82	D1 : 32%/ 8 % D2 : 59%/ 7 %	D1 : 32% 0.039 D2 : 59%
Wu (Taiwan) 2006	D1 : 110 D3 : 111	D1 : 7%/ 0 % D3 : 17%/ 0 %	D1 : 54% 0.041 D3 : 60%

*MST

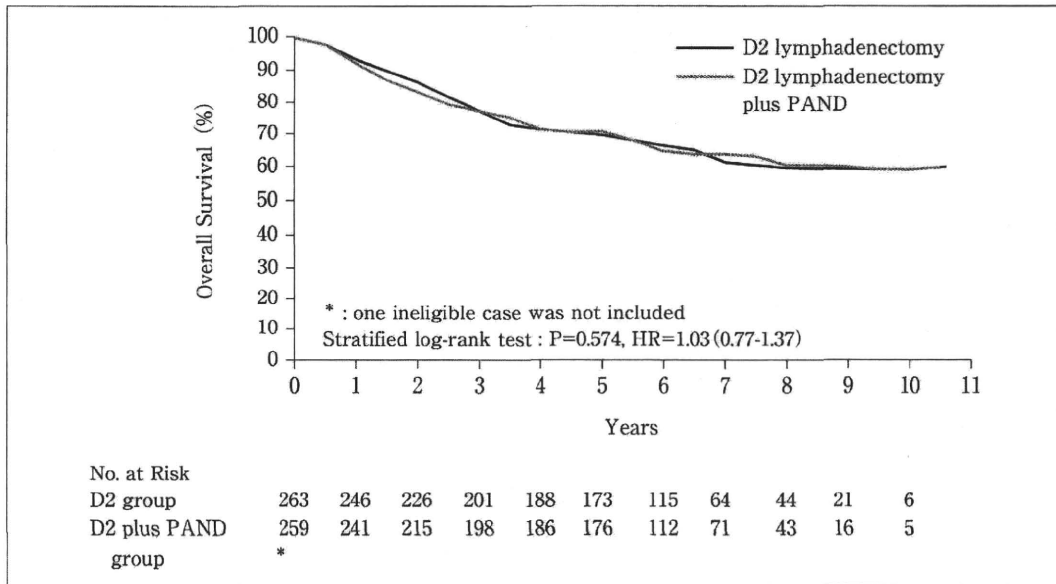


図1 生存期間(JCOG9501)(文献33より)

された。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，No.16郭清術式が確立されたことにより，熟練した外科医が担当することにより手術関連死亡は増加しない³²⁾。

JCOG9501 試験³³⁾ではcT2～T4，cN0～N2，cM0の根治切除可能な進行胃癌に対して，D2郭清による標準手術とD2郭清に予防的な腹部大動脈周囲リンパ節郭清を加えた拡大手術のRCTが施行された。その結果，D2郭清に予防的な腹部大動脈周囲リンパ節郭清を加えた拡大手術には合併症の増加はあまり認められず，侵襲が大きい割には安全であることが検証された。一方，全生存期間，無再発生存期間にまったく差がなく(図1)，進行胃癌の治療切除例に対してはD2郭清が標準ということになった。D2およびD4胃切除術を比較する多施設共同ランダム化試験でも予防的なD4郭清は，根治の可能性のある進行胃癌に対し推奨できないとしている³⁴⁾。Keighleyら³⁵⁾はN4(No.12 or No.16リンパ節)陽性例は治療切除でも平均生存期間4.5ヵ月ときわめて不良であり，N4郭清は禁忌であると述べている。現在，予防的なNo.16郭清が施行されることはまずない。

しかし，No.16転移ハイリスク群に対するNo.16郭清にてNo.16転移陽性例の5年生存率が35.8%と良好であり，a2-latero, b1-interではそれぞれ30%を超える郭清効果が認められている³⁶⁾。JCOG9501では拡大群における組織学的No.16リンパ節転移陽性例が8.8%(23/260)と少なく，No.16陽性例に対する郭清効果の是非およびNo.16リンパ節単独再発に対する郭清効果³⁷⁾の是非は今後の課題である。

術前診断で明らかにNo.16転移陽性と診断された進行胃癌症例に対し，郭清効果を期待するのは難しい。術前からNo.16転移が疑われる症例に対する戦略は，まず診断的腹腔鏡検査を行い，腹膜播種を否定した上で術前化学療法後にダウンステージを得てからD2またはD2+No.16郭清手術を行うことであろう。われわれは術前化学療法としてTS-1+CDDP療法を2コース行った後に手術しているが，奏効例や治療切除例では延命効果が認められている³⁸⁾。JCOGでも予後不良なbulky N2およびN3症例を対象に術前化学療法後に手術を行う2つのtrialを行っている。一つはCDDP+CPT-11を2コース施行後にD3手術を行う第II相試験(JCOG 0001)であり³⁹⁾，もう一

つは TS-1+CDDP を 2 コース施行後に D3 手術を行う第 II 相試験(JCOG 0405)である。今後、術前化学療法後に D2+No.16郭清を行うことの有効性を検証するためには第 III 相臨床試験が必要である。

III. 下縦隔リンパ節郭清—開腹か開胸腹か—

食道浸潤進胃癌に対しては腫瘍端から十分に離して食道を切除し、断端が危ない場合は迅速組織診にて切除断端が陰性であることを確認する。下縦隔リンパ節郭清を行うための到達経路は開腹のみ±横隔膜切開、右開胸+開腹などがある。従来、左開胸開腹切開主流であったが、吊上げ鉤、自動吻合器の改良により横隔膜切開を加味した非開胸開腹でも十分に下縦隔リンパ節郭清が可能となってきた。

縦隔リンパ節への転移は腫瘍径および食道浸潤長の増加につれて高率になる⁴⁰⁾。従来、食道浸潤胃癌の縦隔リンパ節転移率が20~40%と高いこと⁴¹⁾、開胸例の予後が非開胸例より少し良いこと、非開胸例では断端陽性率が高いこと、などを根拠に左開胸開腹連続切開による下縦隔リンパ節郭清が施行されてきた。しかし、縦隔リンパ節転移例の長期生存はまれであった。手術器具の進歩に伴い開腹創や開腹+横隔膜切開創にて十分な長さの

食道が切除できるようになり、食道切除のための開胸や胸骨縦切開は必要性が減少している。西欧では縦隔リンパ節転移を有した場合は長期生存が期待できず、開胸して縦隔リンパ節郭清をすることの意義は見いだされていない⁴²⁾。また、欧米では逆流性食道炎によるバレット食道が多く、食道浸潤腺癌が増えているが、本邦では食道浸潤胃癌189例を前期15年(1978~1992年)と後期15年(1993~2007年)に分けて検討した結果、頻度は前期7.9%、後期3.2%で有意に減少していたとの報告⁴³⁾にみられるように決して増加してはいない。

JCOG9502 試験⁴⁴⁾は cT2~T4, cN0~N2, cM0 の根治切除が可能な食道浸潤 3 cm 以下の進行胃癌において、開腹と経横隔膜経路による標準術式に対し、左開胸開腹で下縦隔リンパ節郭清を行う拡大手術の延命効果があるか否かを検証された。その結果、左開胸開腹例は肺炎、腹腔内膿瘍などの合併症が多く、術後の呼吸機能低下がみられた。その上、5年生存率は開腹群49%、拡大手術群36%であり、拡大手術群の延命効果はまったく認められず、3 cm 以内の食道浸潤胃癌に対する左開胸開腹切開は推奨できないとの結論であった(図2)。したがって、下部食道へのアプローチ法は食道浸潤が 3 cm 以内の胃癌では、経横膜膜のアプローチ法が標準となる。しかし、3 cm 以

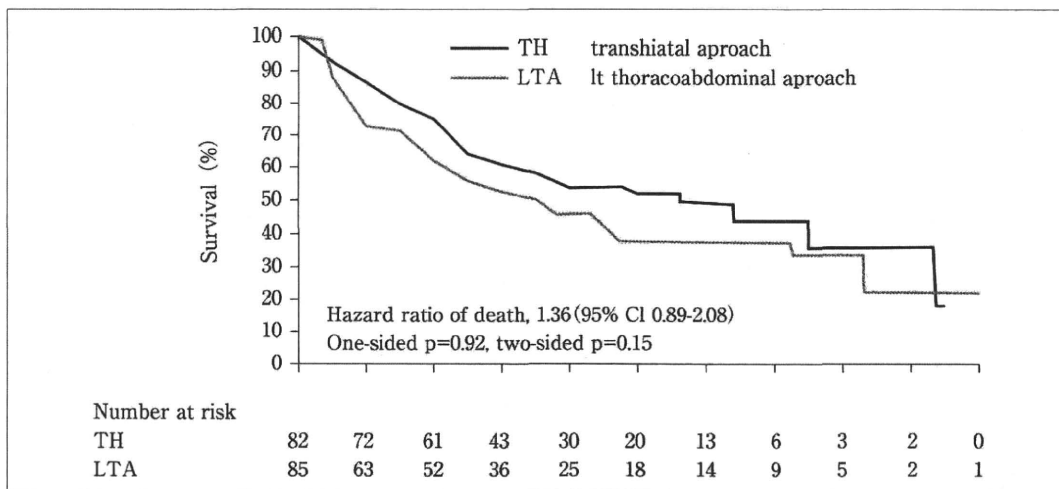


図2 生存曲線(JCOG9502)(文献44より)

上の食道浸潤胃癌に対しては、治癒切除可能と考えられる場合は開胸下に縦隔リンパ節郭清を施行することを考慮する。

IV. 上部進行胃癌における脾摘

上部進行胃癌においてNo.10, 11dの完全郭清のために行われる脾合併切除については古くから議論があり、現在JCOG0110試験にて検討中である(症例集積終了、経過追跡中)。少なくとも、胃上部の大彎に浸潤する進行胃癌に対する根治手術では、脾摘による完全郭清を行うことが望ましい。

上部進行胃癌ではしばしば脾門リンパ節に転移することから、これを郭清するために、わが国では脾摘が広く行われてきた。治癒切除可能な上部進行胃癌の15~20%に脾門リンパ節転移が存在し、このうち20~25%の症例が5年以上生存している⁴⁵⁾。また、脾臓はサブプレッサーT細胞を活性化するため腫瘍免疫学的には抑制的に働くという研究から⁴⁶⁾、脾摘が患者に有利に働く可能性が示唆されてきたからである。胃癌治療ガイドラインでも、「U領域にかかる進行胃癌では脾門リンパ節郭清のため脾を合併切除することが望ましい」とコメントされている。したがって、わが国において上部進行胃癌に対する標準術式は現在胃全摘+脾摘と認識されている。

一方で、欧米を中心に脾摘効果を疑問視する意

見が多い。脾門リンパ節に転移がある症例では他部位のリンパ節にも広範に転移があることが多く、郭清しても生存への寄与は小さいこと、また、脾摘に伴う合併症や術死の増加、長期的な免疫力の低下により、術後生存率はむしろ低下することが根拠となっている。欧米では古くから脾摘後に肺炎球菌感染症が増加するとされており、脾摘後にはワクチンや抗生剤が使用されてきた。また、retrospectiveな研究ではあるが⁴⁷⁾⁻⁴⁹⁾、脾摘群の5年生存率は脾温存群に対して10%以上下回るものが多く(表2)、RCTにても術後合併症、予後、再発形式に差はなかった⁵⁰⁾。わが国の比較研究でも脾摘による5生率の改善を示唆した報告はほとんどみられない⁵¹⁾⁵²⁾。しかし、進行した腫瘍ほど脾摘が行われることが多く背景因子が異なるため、これらのretrospectiveな研究の結果からevidenceは引き出されない。

最近、胃癌に対しD1 vs D2リンパ節郭清を比較する二つのランダム化比較試験⁵³⁾⁵⁴⁾が行われたが、脾摘および脾尾部の合併切除が術後合併症や術死の大きな危険因子となることが指摘された。したがって、欧米では胃癌手術における脾脾合併切除は可能な限り避けるべきであるとされている。予後を損なうことなく脾の温存が可能であるならば、臓器温存および手術侵襲の軽減という観点から脾を温存すべきであろう。

以上のように、胃全摘における脾摘の意義に関しては相反する二つの主張があり、いまだ結論は

表2 脾摘

Author	splenectomy	No. of cases	mortality	morbidity	5YSR (%)
Brady	-	229	4	21	50
1991, USA	+	163	5	45	38
Griffith	-	119	3	14	71
1995, England	+	76	12	41	45
Kwon	-	232	0	13	na*
1997, Korea	+	260	3	22	na*
Wanebo	-	565	9	na*	31
1997, USA	+	912	10	na*	21
Yu	-	103	1	9	49
2006, Korea	+	104	2	16	55

na* : not available

得られていない。この問題を解決する目的で JCOG 0110 第 III 相試験が施行されている⁵³⁾。予定登録症例数の集積は終了し現在経過追跡中である。

V. 胃全摘+膵体尾部・脾合併切除

D2 リンパ節郭清を確実にを行うことを目的として、No.11リンパ節郭清のためには胃全摘+膵体尾部・脾合併切除が行われてきた⁵⁴⁾。その理由は脾動静脈の間や膵実質に近接してリンパ節が存在し、膵を残しての No.11リンパ節郭清は不可能であるとの理由であった。しかし、最近では膵温存 No.11リンパ節郭清の手技が確立し、膵を残しても脾動脈をリンパ節とともに郭清すれば、膵切除と予後が変わらないことが報告⁵⁵⁾⁵⁶⁾された。この場合、脾動脈の切離は背膵動脈分枝後とし、脾静脈は膵尾部末端まで残すことが多い。術後の膵液瘻や耐糖能異常などの合併症も少なからず存在し⁵⁷⁾、膵温存が主流となっている。現在でも原発巣や転移リンパ節が膵臓に直接浸潤している場合は膵脾合併切除が行われるが、予防的郭清として胃全摘+膵脾合併切除が行われることはほとんどない。

VI. No.14v リンパ節郭清について

胃下部癌における No.14v は以前、第 3 群リンパ節であった。第 1 群 LN (No.6) に接しているということで胃癌取り扱い規約第 13 版への改訂時に第 2 群リンパ節へ移行した。第 3 群リンパ節であった時、No.14v は標準手術で郭清する領域 LN ではなかった。No.14v 転移陽性例には長期生存も少なからず認められ、本リンパ節の郭清効果は否定できない。しかし、TNM 分類と連動することを考慮し、領域リンパ節には含めずに No.14v に転移を認めた場合は M1 と記載するか、今まで通りに所属リンパ節とするかに関して議論してきた。1970～2003年に根治 A・B 手術が行われ、14v に組織学的転移陽性であった症例および 5 年

生存例(5年生存率)はアンケートの結果(14施設の retrospective データではあるが)、No.14v 転移陽性 466 例のうち、5 生例は 60 例(12.9%)であった。症例の多かった 2 施設では癌研有明病院(146 例、5 生率 11.6%)、新潟県立がんセンター新潟病院(132 例、5 生率 13.6%)であり、この 2 施設以外の合計でも、転移陽性 188 例、5 生 25 例(13.3%)と、ほぼ同様の結果であった。JCOG9501 では登録 523 例中、385 例で No.14v が郭清され、転移陽性は 12 例、5 年生存例は 1 例のみであった。参考までにこの RCT では 261 例で No.16 が郭清され、22 例で転移陽性、うち 5 年生存例が 4 例であった。No.14v は、No.16 より頻度が低く、生存効果も同等かそれ以下、ということになる。Omento-bursectomy を日常臨床で行うのであれば、No.14v はそのままの層で自然と郭清される。しかし、T1 で Omento-bursectomy を省略する場合は郭清範囲が No.6 を郭清するにとどまり、No.14v は取って代わらなければ郭清できない。現在、縮小手術へのシフトに伴い、リンパ節郭清も縮小する傾向がみられる。

Retrospective な検討ではあるが、T2、T3 胃癌根治手術例における大網・網嚢温存の意義についての検討で、大網温存群では有意に手術時間、術後入院期間が短く、出血量は少なかった。また、術後血中アミラーゼ値が低く、膵炎、腸閉塞などの術後合併症も少なかった。さらに 5 年生存率、再発死亡例の検討で大網温存による不利益はなく、大網切除による腹膜再発の予防効果は期待できなかったと報告されている^{58)~60)}。

以上より Omento-bursectomy の意義が不明な状況で、転移頻度の低さと郭清効果からみて、幽門側胃切除の D2 郭清に No.14v は含めない、という選択があってもいいと思われる。

現在、胃癌取り扱い規約の改訂作業中であり、「No. 1～12 および No.14v を胃の領域リンパ節とし、これ以外のリンパ節転移を認めた場合は M1 とする。」という方向で検討されているが、いずれ将来の解析により質の高いエビデンスを出すことによってこの問題を解決したい。

また, No.13転移はM1であるが, 十二指腸浸潤胃癌ではNo.13転移例でも長期生存例が見られるのでD2+No.13も選択肢となり得るであろう。

おわりに

早期胃癌に対してはQOLを考慮して低侵襲手術が世界的にも主流になってきている。進行胃癌

に対しては欧米でもD2郭清が安全に行われるようになってきており, 本邦での拡大手術や拡大リンパ節郭清に延命効果が認められなかったことを踏まえて, 今後は世界的にもD2リンパ節郭清による標準手術の重要性が認められることになるであろう。

文 献

- 1) Kajitani T: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology: Part 1. Clinical classification. *Jpn J Surg* 11: 127-139, 1981.
- 2) Nakajima T: Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 5: 1-5, 2002.
- 3) Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, et al: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 9: 51-66, 2006.
- 4) Fujii M, Sasaki J, Nakajima T: State of the art in the treatment of gastric cancer: From the 71st Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer* 2: 151-157, 1999.
- 5) 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.
- 6) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al: Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345: 745-748, 1995.
- 7) Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al: Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *The Surgical Cooperative Group. Lancet* 347: 995-999, 1996.
- 8) Sasako M: Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 84: 1567-1571, 1997.
- 9) Cuschieri A, Weeden S, Fielding J: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 79(9-10): 1522-1530, 1999.
- 10) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340: 908-914, 1999.
- 11) Bösing NM, Goetzki PE, Röher HD: Gastric cancer: which patients benefit from systematic lymphadenectomy? *Eur J Surg Oncol* 26: 498-505, 2000.
- 12) Dent DM, Madden MV, Price SK: Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 75: 110-112, 1998.
- 13) Robertson CS, Chung SC, Woods SD, et al: A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 220: 176-182, 1994.
- 14) Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al: Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 30: 303-308, 2004.
- 15) Roukos DH, Kappas AM: Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 81: 59-62, 2002.
- 16) Danielson H, Kokkola A, Kiviluoto T, et al: Clinical outcome after D1 vs D2-3 gastrectomy for treatment of gastric cancer. *Scand J Surg* 96: 35-40, 2007.
- 17) Roviello F, Marreilli D, Morgagni P, et al: Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes: a longitudinal multicenter study. *Ann Surg Oncol* 9: 894-900, 2002.
- 18) van de Velde CJ, Peters KC: The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 21: 2234-2236, 2003.
- 19) Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, et al: Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 237: 828-835, 2003.
- 20) Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, et al: Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 80: 1015-1018, 1993.
- 21) Zilberstein B, Martins BDC, Jacob CE, et al: Complications of gastrectomy with lymphadenectomy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 7(4): 254-259, 2004.
- 22) Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al: Morbidity and mortality after D2 gastrectomy for gastric cancer: Results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multicenter surgical study. *J Clin Oncol* 16: 1490-1493, 1998.
- 23) Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al: Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 91: 283-287, 2004.
- 24) Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al: Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 7: 309-315, 2006.
- 25) Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, et al: Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 90: 1888-1892, 2004.
- 26) 大橋一郎, 高木国夫, 小西敏郎ほか: 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.
- 27) 太田恵一朗, 大山繁和, 高橋孝ほか: 胃癌の拡大手術. *外科治療* 77: 55-60, 1997.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 愛甲孝, 夏越祥二, 馬場政道ほか: 胃癌に対する大動脈周

- 開リンパ節郭清の意義. 外科治療 80: 229-230, 1999.
- 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: D2 lymphadenectomy alone pr with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 359: 453-462, 2008.
 - 34) Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al: Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. International Journal of Clinical Oncology 13(2): 132-137, 2008.
 - 35) Keighley MRB, Moore J, Roginski C, et al: Incidence and prognosis of N4 node involvement in gastric cancer. Br J Surg 71: 863-866, 1984.
 - 36) 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.
 - 37) 梨本 篤, 藪崎 裕, 中川 悟: 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?. 癌の臨床 54(10): 853-859, 2008.
 - 38) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄: 高度進行胃癌に対する術前化学療法としてのTS-1/CDDP 併用療法の意義. 癌と化学療法 30(12): 1933-1940, 2003.
 - 39) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. Br J Surg 96: 1015-1022, 2009.
 - 40) 荒井邦佳, 北村正次, 岩崎善毅: 食道浸潤を伴う上部胃癌に対する合理的なリンパ節郭清についての検討. 日消外会誌 27(8): 1899-1903, 1994.
 - 41) 北村正次: 食道浸潤胃癌における縦隔リンパ節転移例の臨床病理学的特徴および治療方針. 日消外会誌 25: 2449-2454, 1992.
 - 42) Bozzetti F, Bignami P, Bertario L, et al: Surgical treatment of gastric cancer invading the oesophagus. Eur J Surg 26: 810-814, 2000.
 - 43) 孝富士喜久生, 宮城委史, 今泉拓也ほか: 食道浸潤胃癌症例の時代変遷. 臨床と研究 86(5): 626-629, 2009.
 - 44) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomized controlled trial. Lancet Oncol 7: 644-651, 2006.
 - 45) Okajima K, Isozaki H: Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. World J Surg 19: 537-540, 1995.
 - 46) 峠 哲也, 浜本貞徳, 板垣衛治ほか: 脾におけるサブプレッサ一細胞活性の動態とがん治療における脾摘の意義. 日外会誌 84: 961-964, 1983.
 - 47) Brady MS, Rogatko A, Dent LL, et al: Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. Arch Surg 126: 359-364, 1991.
 - 48) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al: Role of Splenectomy in gastric cancer surgery: Adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. J Am Coll Surg 185: 177-184, 1997.
 - 49) Yu W, Choi GS, Chung HY: Randomized clinical trial of Splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. Br J Surg 93(5): 559-563, 2006.
 - 50) Csendes A, Bourdiles P, Rojas J, et al: A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. Surgery 131: 401-407, 2002.
 - 51) Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al: Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal-third gastric carcinoma. World J Surg 21: 622-628, 1997.
 - 52) Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, et al: Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric cancer. Cancer 67: 3006-3009, 1991.
 - 53) Sano T, Yamamoto S, Sasako M: Randomized controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0110-MF. Jpn J Clin Oncol 32(9): 363-364, 2002.
 - 54) 金井 弘: 胃癌に対する胃全摘+脾体尾部切除脾合併手術の意義. 日癌治会誌 2: 328-338, 1967.
 - 55) Maruyama K, et al: Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. World J Surg 19: 532-536, 1995.
 - 56) Furukawa H, et al: Total gastrectomy with dissection of lymph nodes along the splenic artery; a pancreas-preserving method. Ann Surg Oncol 7: 669-673, 2000.
 - 57) 荒井邦佳: 胃癌の脾体尾部切除における浸出液中のアミラーゼ値およびトリプシン値の推移からみた脾液漏出に関する研究. 日外会誌 95: 56-65, 1994.
 - 58) 渡辺直純, 梨本 篤, 藪崎 裕, ほか: T2, T3胃癌根治手術例における大網・網嚢温存の意義に関する検討. 日本臨床外科学会雑誌 65(10): 2570-2574, 2004.
 - 59) 山村義孝, 伊藤誠二, 望月能成ほか: 胃癌手術における大網切除・網嚢切除は有用か? 外科治療 90(1): 70-76, 2004.
 - 60) 藤田淳也, 塚原康生, 池田公正ほか: 進行胃癌に対する大網網嚢温存手術適応の可能性 手術侵襲, 術後合併症及び手術成績からみた検討. 日本消化器外科学会雑誌 36(8): 1151-1158, 2003.

特

……進行胃がんに対する集学的治療法：化学療法と根治手術……

集

胃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

梨本 篤^{*1,2} 赤澤宏平^{*1,2} 磯部 陽^{*1,2} 宮代 勲^{*1,2}
 小田 一郎^{*1,2} 上西紀夫^{*1,2} 瀬戸泰之^{*1,2} 辻谷俊一^{*1,2}
 小寺泰弘^{*1,2} 片井 均^{*1,2} 林 健一^{*1,2}

The Present State and Problems of Gastric Cancer Treatment from the View Points of Nationwide Registry: Nashimoto A^{*1,2}, Akazawa K^{*1,2}, Isobe Y^{*1,2}, Miyashiro K^{*1,2}, Oda I^{*1,2}, Kaminishi N^{*1,2}, Seto Y^{*1,2}, Tsujitani S^{*1,2}, Kodera Y^{*1,2}, Katai H^{*1,2} and Hayashi K^{*1,2} (*¹Department of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, *²Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee)

Nationwide registry of gastric cancer patients was organized by Japanese Gastric Cancer Association in 1963. Detailed data of patients with primary gastric cancer were collected from 1963 to 1991. The important change in the database revealed the improvement of 5 year survival rate in Stage II from 47.7% to 68.2%, and in Stage III from 26.4% to 42.8%. Surgical mortality rate was only 0.8% in 1991. With the several problems, the nationwide registry disappointingly suspended for several years. At last it restarted in last year and the data of 13,138 patients with operable GC treated in 2001 were collected and analyzed. As for chemotherapy, it is impossible to recruit and analyze the data in detail now. Nationwide registry of gastric cancer patients is very important and this project should be continued forever.

Key words: Gastric cancer, Nationwide registry

Jpn J Cancer Clin 55(10): 713~718, 2009

はじめに

わが国における胃癌の罹患数が年間約10万人、死亡数が5万人と推定され、罹患数では第1位、死亡数では肺がんに次いで2番目に多いがんである。罹患数は、過去20年間で男女ともやや増加傾向にあるものの、死亡数は、男性ではほぼ不変、女性では減少している。1年間の罹患率(人口10万人当たり)は、年齢とともに増加するが、年齢層ごとにみると85歳以上を除いて明

らかに減少傾向にあり、高齢化の影響を強く受けている。50歳までに胃がん1度でも罹患する確率は男性0.56%、女性0.39%で、死亡する確率は男性0.12%、女性0.12%である^{1,2)}。胃がんのリスク要因としては、高塩食品の摂取、野菜や果物の摂取不足、喫煙、多量飲酒などがあげられているが³⁾、近年の胃がんの減少には、冷蔵庫の普及にともなう塩蔵品摂取の減少が関与している。また、ヘリコバクターピロリ菌の感染が胃がんに関連しており、非感染者に比べて感染者の胃がんリスクは約6倍高いと推定されている⁴⁾。しかし、幼少時の生活環境の改善に伴って、若い世代ほどヘリコバクターピロリ菌の感染率は減少しており、今後も胃がん罹患率は減少することが予

*1 新潟県立がんセンター新潟病院外科

*2 日本胃癌学会登録委員会

想される。

対象の多様化に対応して胃がんの治療法も多様化してきている。そこで治療担当者の混乱を緩和し日常診療の参考とすることを目的として胃癌治療ガイドラインが2001年に日本胃癌学会から公開された⁵⁾。2004年に改訂され時代の流れに即した治療法の指針として利用されている⁶⁾。一方、1962年に刊行された胃癌取り扱い規約⁷⁾に基づき「胃癌の手術成績を共通の基準で算出し、できるだけ多数の症例に関する統計を得る」との方針で全国胃癌登録調査が開始された。調査は病歴、診断、外科治療、手術所見、病理所見、リンパ節転移など非常に多くの情報を集積してきた。この分析の結果から、現時点での最良の診療指針を探求することが可能となり、これによって胃癌制圧に貢献しようとするものである。

1 ● これまでの経緯

1962年に発足した胃癌研究会により胃癌取り扱い規約・第1版⁸⁾に基づき全国施設からのデータ収集を目ざして1968年から胃癌全国登録が開始された。対象施設は大学病院、国立病院の外科を中心とした約650施設であった。全国胃癌登録調査報告第1号が1972年に報告された⁹⁾。1963年の5,870例を集計した結果であったが、第2号(1969年の8,040例)の結果との比較で、不明例やHD症例の減少、早期胃癌の急激な増加(389例→975例)、およびR0、R1手術の減少とR2、R3手術の増加が確認された。この時の全国胃癌登録調査委員長は梶谷環先生であり、最も登録症例数が多かった施設は、前者が横山胃腸科病院273例、後者が東京女子医大消化器病センター355例であった。日本胃癌学会登録委員会(1997年1月に胃癌研究会全国登録委員会から組織替えされた)では、各施設で全国胃癌登録調査用紙に記載された内容を収集し、データを大型コンピュータで統計的に解析してきた。データは胃癌取り扱い規約に準じ、詳細な臨床、手術、病理組織所見からなり、これに5年生存率、再発形式を含めた治療成績を加えたものである。この分析結果は、「全国胃癌登録調査報告」として

55号にわたり刊行され¹⁰⁾、同時に「Gann Monograph」などにも掲載してきた。この成績は、わが国における胃癌診療の現況と問題点を浮き彫りにし、癌制圧対策の立案、有効な診断・治療法の開発と普及に役立っている。さらに「胃癌取り扱い規約」、「TNM分類」、「International Documentation System of Gastric Cancer」、「胃癌治療ガイドライン」の刊行・改訂時の重要な資料としても活用されてきた。

2 ● 化学療法について

当時の全国胃癌登録調査用紙には治療欄があり(図1)、詳細な分析は困難であったが、手術、化学療法、放射線療法の概略を把握することは可能であった。化学療法欄には「なし、単独化学療法、術前化学療法、術後化学療法、術前後化学療法、再発時化学療法、術中化学療法、その他、不明」の選択肢があった。1963年から1973年までの各項目の推移を示す(図2)。外科からの集積のためか、再発後化学療法の記載がほとんどなく、術後化学療法を中心に約60%の症例に化学療法が施行されていた。化学療法別の治療成績を検討することを目的として1975年に補助化学療法調査用紙が作成された(図3)。1969年から1973年までの5年間の症例に対し、5年以上経過後に予後調査と化学療法調査を追加し、全く補助化学療法が併用されていない手術単独群の治療成績がまとめられた。しかし、補助化学療法併用群と非併用群の治療成績を比較することはバイアスがあり無意味であるとの立場から、補助化学療法併用群の治療成績は敢えて算出されなかった。したがって、残念ながら現在に至るまで全国登録によって化学療法群の治療成績を統計解析したことはない。1974年の全国登録から登録項目が変更され、化学療法と放射線療法に関する情報が削除され、診断に関する統計項目が追加された。また、リンパ節郭清と転移に関する詳細な表が追加されるとともに、WHO国際胃癌登録に対応できるように非上皮性腫瘍の登録が開始された。

出生地	都・道・府・県		性別	男	女	不明	職業	なし・あり (具体的に記入)	不明	
手術年月日 (診断年月日)	(手術例は診断確定年月日を記入)		昭和	年	月	日	昭和	年	月	日
診断例	非手術例 (手術あり・1.症状又は触診・2.X線・3.内視鏡・4.顕微鏡・5.生検・6.試験(リンパ節など)・7.創傷・8.その他)・9.不明									
	手術例 (手術なし・1.開腹所見・2.試験切除・3.切除内視鏡・4.切除病理組織・5.創傷・6.その他)・9.不明									
手術既往など (別表の項に記入)	Primary Case	1.普通の Primary Case	2.5年以上前に非癌で切除を受け費用に認められた胃癌	3.他院で早期復発などを受け改めて切除した胃癌	4.不明					
	Non Primary Case	1.自院手術 後再発例	2.他院手術 後再発例	3.他院手術 後入院例	4.非癌で切除を受けた後5年以上経過せずに再発に認められた胃癌	5.その他の	N-P-C 不明			
他臓器との重複病	*なし・1.同時性・2.異時性・3.不明		臓器名 ()	診断名 ()						
T.N.M.分類	部位	*なし・1.C・2.胃・3.A・4.全体			5.多発	6.不明	T	*なし・1.T1・2.T2・3.T3・4.T4・5.不明		
	分類	N	*NX・1.NX0・2.NX1・3.NX2			4.不明	M	*M0・1.M1・2.不明		
治療	手術	*なし・1.早期切除・2.吻合・3.造瘻など・4.非治癒切除・5.治癒切除・6.その他 ()・7.不明								
	化学療法	*なし・1.単独療法・2.術前療法・3.術後療法・4.術前後療法・5.再発時療法・6.術中療法・7.不明								
	放射線療法	*なし・1.単独照射・2.術前照射・3.術後照射・4.術前後照射・5.再発時照射・6.術中照射・7.不明								
予後	死亡年月日 (生存例・消息不明例は記入せず)	昭和	年	月	日	予後調査結果	生存	死亡	不明	
死因 (該当1つに○を付ける)	1.原癌死・2.転移死・3.他病死(再発あり)・4.他病死(再発なし)・5.他病死(再発不明)・6.重複死亡・7.不明		前換	*なし・あり		昭和	年	月	日	
最終生存確認年月日 (死亡例は記入不要)	昭和		年	月	日					

図1 胃がん調査用紙

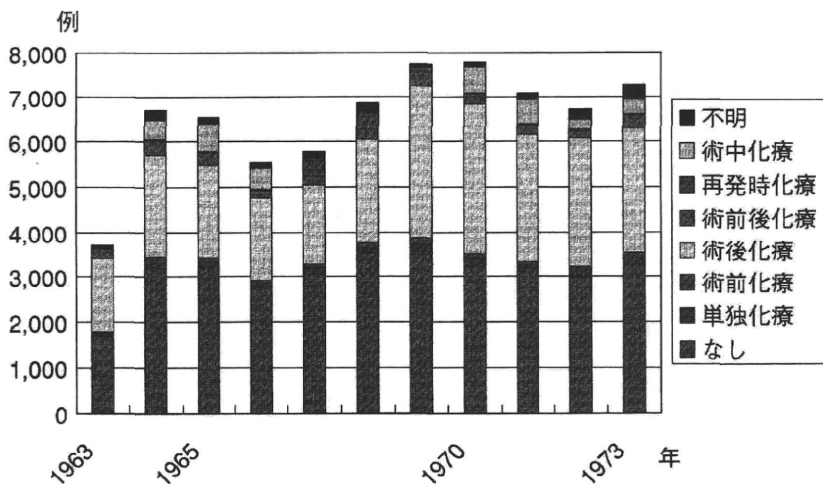


図2 化学療法

3 ● 胃癌全国登録調査の一時中断

しかし、この全国胃がん登録調査用紙に記載する登録には大きな問題点があった。即ち、各施設で登録用紙の記入に多大な労力を要するにも関わらず利用方法がなかったこと、プログラマーと助手の雇用、キーパンチャーへの外注などに膨大な費用がかかったこと、データの収集、解析のみならず、欠落データや論理エラーの問い合わせなど

データのクリーニングに時間を要したこと、予後成績や死因が記載された予後調査用紙の回収率が50%を超えなかったこと、などである。これらを解決すべく「パソコンによる登録解析システム」に変更する方針となり、登録システム開発委員会が設置された。データ入力プログラムとマニュアル、データ収集システム、解析プログラムなどが作成された。また、登録用紙からパソコンに切り替えるのは5年以上の予後成績が算出できる1991年症例からとした。5年以上経過したデー

別表6. 胃がん補助化学療法調査用紙
(控)

① 補助化学療法調査用紙 胃癌研究会 (昭和50年11月作成)

記載要領を参考として記入してください。

1	個人識別	レコード番号 0 1 3
2	治療の有無	*化療なし *補助化療のみ *再発時化療のみ *補助化療+再発時化療 *その他() **不明
3	補助化療薬名	(化療の有無で1または3にチェックしたもののみ以下を記入せよ)
4	薬名	a **MMC *5FU *FT207 **MMC+5FU **MMC+FT207 **5FU+FT207 **MMC+5FU+FT207 b その他() **不明
5	薬	投与開始年月日 投与全期間 投与総量 投与回数 投与日 投与時間 投与回数 投与回数 投与回数 投与回数
6	M M C	昭和 年月日 日間
7	S F U	昭和 年月日 日間
8	F T 2 0 7 (フトラフルール)	昭和 年月日 日間
9	投与法	a *単剤 *同時多剤併用 *複合 *その他 *不明 b *術前 *術中 *術後 *術前中 *術中後 *術中後 *その他 *不明 c *経口 *静注 *持続注 *持続注 *持続注 *持続注 *持続注 *その他 *不明 d *経口 *静注 *持続注 *持続注 *持続注 *持続注 *持続注 *その他 *不明 e *術中のみ *術前/術中 *術中/術後 *術中 *術後 *持続的 *その他 *不明
10	備考	
11	死亡年月日 (生存例・消息不明例は記入せず)	昭和 年月日 子後調査結果 *生存 *死亡 *不明
12	転院年月日 (転院しつづける)	昭和 年月日 *転院先 *転院先 *転院先 *転院先 *転院先 *転院先 *転院先 *その他 *不明
13	転院生年補綴年月日 (死亡例は記入不要)	昭和 年月日

図3 胃がん補助化学療法調査用紙

タを収集することで収集作業が1回で済み、精度が向上するとともに時間、人員、費用の大幅削減が期待された。しかしながら、すぐに予想外の障害に遭遇した。わずか5年間でオペレーションシステム、プログラム言語、データベースソフトが次々と変更されたため、対応するために多大なる労力が必要となり、同時に2000年問題にも直面した。また、送られてきたデータの中に翻訳を要するものが少なからず認められた。特に症例の多い施設では独自のデータベースを用いていることが多く、翻訳する必要があった。さらに欠落データの補充、論理矛盾の解消、予後調査などのために再調査が必要であった。以上、多くの要因が重なり、登録業務は1998年に開始されたものの、胃癌全国登録はしばらく中断され1992年以降のデータ解析ができなかった。胃癌取扱い規約が、1991年度症例は第11版、1993年以降は第12版、1999年以降は第13版と頻りに改訂され、読替ができない変化が少なからずみられたこと、コンピュータソフトOSが2000年を境に大

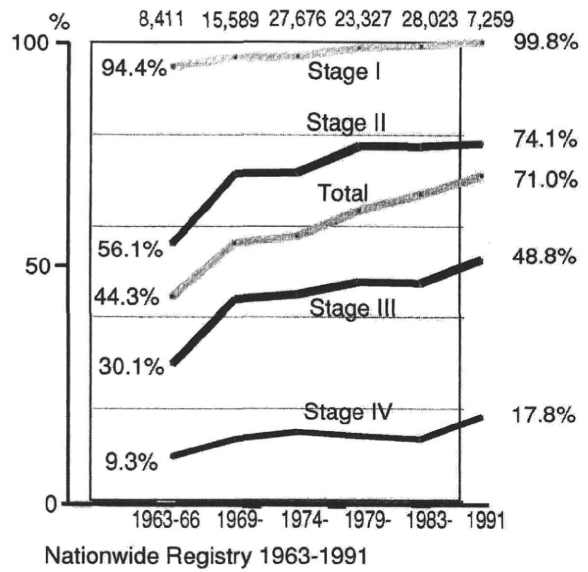


図4 胃がん全国登録による外科治療成績の経時的推移

幅に変更になったため、読替などの解析が困難であったこと、個人情報保護法により前向き調査が困難な状況になり、見直しを余儀なくされたこと、なども問題点であった。

4 ● 現在の状況

多くの困難を乗り越え、2006年になってようやく1991年症例の報告が刊行された¹⁰⁾。胃癌全国登録調査結果より外科治療の推移をみると¹¹⁾、胃癌切除率は1963~1966年の71.9%から1991年は91.5%に上昇し、胃全摘率も11.1%から29.7%に上昇していた(図4)。治癒切除率は36.3%から85.7%に飛躍的に向上し、手術死亡率は4.0%から0.8%に著しく低下していた。

個人情報保護法への対応としては登録事業に関する「包括的同意」を各参加施設で掲示していただくことで解決法を見出した。登録システムの作成はプログラマーに手伝っていただいた。最初は無理をせずに、登録対象は生検や切除標本による病理診断にて胃癌と診断された症例とし、登録項目は、社会から求められる基本的な必要最小限の項目のみとした(表1)。併存疾患、合併症、化学療法、内視鏡治療症例および非上皮性腫瘍については今回データ登録項目から省き、必要に応じてデータを収集することとした。登録の集積、

表1 全国胃癌登録データ項目

1. 症例番号(自動)	17. 病理組織
2. 性	18. リンパ節転移(病理)
3. 年齢	19. リンパ節転移個数(病理)
4. 手術年月日	20. リンパ節郭清個数
5. 生死および死因	21. cy
6. 最終生存確認日	22. 肉眼型(総合)
7. 占居部位長軸	23. 深達度(総合)
8. 占居部位周	24. T4臓器(総合)
9. リンパ節郭清	25. リンパ節転移
10. アプローチ	26. 肝転移
11. 切除法	27. 遠隔転移
12. 合併切除臓器	28. 遠隔転移部位
13. 再建術式	29. 最大腫瘍径
14. 組織診断	30. 口側断端
15. ly	31. 肛門側断端
16. v	32. 根治度

* Stage, TNM-Stage は自動出力

登録資料のクリーニング、メンテナンス、解析は医療統計専門家に依頼した。1992年から1999年までの登録調査は困難と判断して断念し、登録委員が在籍する8施設で2000年の胃がん1,214症例を用いて新しい登録ソフトの実用性および不備について検証した。その結果を受けて2008年から胃癌全国登録調査が再開され、2001年のデータが集積された。187施設から13,138例の胃がん症例が集積され、解析された(図5)。解析結果は、「日本胃癌学会全国胃癌登録調査報告」

として、日本外科学会をはじめ関連学会に報告するとともにホームページに掲載している。

おわりに

がん対策は罹患率と死亡率の減少、患者とその家族のQOLの向上に集約される。実際の医療現場でも、がん危険因子・予防因子の解明(一次予防)や早期発見による予後向上(二次予防)、がん治療の進歩(三次予防)がそれぞれ進展している。

一方、癌登録はがんの正確な実態把握を目指している。がん登録には院内がん登録、地域がん登録と学会主導型がん登録がある。学会主導型がん登録は、全国の胃癌患者の学術的なデータを網羅的に収集する。症例数が多く、より詳細なデータ収集が行われるため、推測される知見の信頼性も高い。具体的には、胃癌患者の臨床的な特徴を経時的に把握することができ、胃癌の病像、治療法、治療効果、生存予後の推移を把握できる。今後、登録項目を増やしていく方向でワーキンググループを作り検討中であるが、化学療法に関する詳細な全国データの集積や解析は現時点では困難であると言わざるを得ない。

地域がん登録においては「個人情報保護法」の適用外となっており、ICを得ずにかん登録を実施できる。しかし、胃癌全国登録はその対象にな

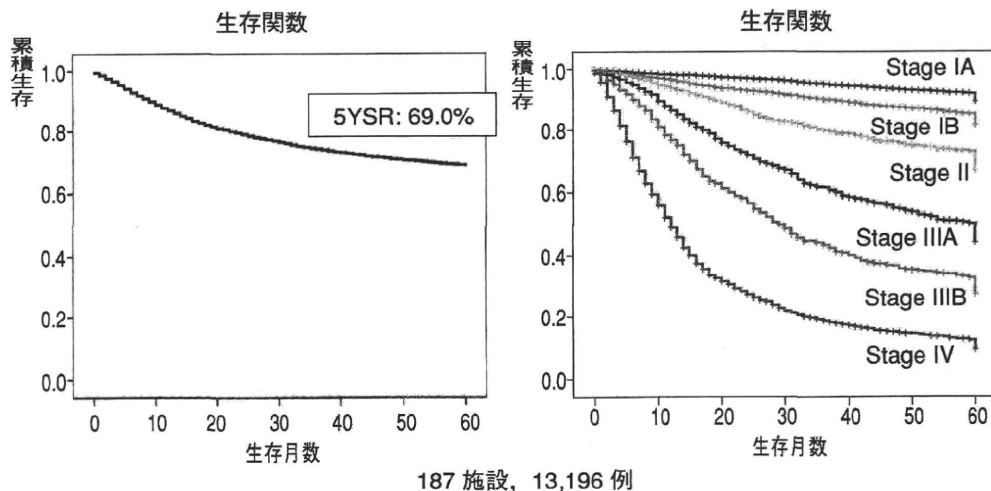


図5 2001年胃癌症例全国登録の解析結果

っていないため、適切に管理された連結可能匿名化での登録で乗り切っている。

がん医療の均てん化をめざし2001年から指定が始まった地域がん診療拠点病院においては、院内がん登録が指定要件のひとつとなっている。これら3種類のがん登録が補完しあい、連携することで、質の高いがん診療情報・統計が可能になるものと思われる。がん登録の効率化を目指すならば全国胃癌登録、院内がん登録、地域がん登録との共通フォーマットを作成する必要がある。

がん登録には必ず相応の必要経費が発生する。厚労省を中心とした行政の関与が不可欠であり、医療施設に対するがん登録の義務化、欧米のようながん登録に関する法律の整備および財政的な支援が望まれる。

文 献

- 1) 大島 明, 黒石哲生, 田島和雄編著: がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004, 篠原出版新社, 東京, 2004
- 2) 財団法人がん研究振興財団: がんの統計 2005 年版, 2005
- 3) World Cancer Research Fund: Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. —WHO technical report series 916: Report of a joint WHO/FAO expert consultation—Geneva, 2003
- 4) Helicobacter and Cancer Collaborative Group: Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 49(3): 347–353, 2001
- 5) 胃癌治療ガイドライン第1版, 日本胃癌学会編, 金原出版, 東京, 2001
- 6) 胃癌治療ガイドライン第2版, 日本胃癌学会編, 金原出版, 東京, 2004
- 7) 胃癌研究会: 胃癌取り扱い規約・第1版, 金原出版, 東京, 1962
- 8) 胃癌研究会登録委員会: 全国胃がん登録調査報告書: 1号, 胃がん研究会, 東京, 1972
- 9) 胃癌研究会登録委員会: 全国胃がん登録調査報告書: 1–55号, 胃がん研究会, 東京, 1972–1999
- 10) Japanese gastric cancer association registration committee: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 9: 51–66, 2006
- 11) 丸山圭一, 上西紀夫, 片井 均, 他: 胃癌全国登録とその効率的活用. *癌の臨* 45: 719–724, 1999

特集

頭頸部・消化管がんの補助化学療法

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*

伊藤 誠二**

Key Words : gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, clinical trial, review

術前化学療法とは

術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) とは、化学療法後に手術を行うことを前提として行われるもので、根治切除不可能な高度進行がんに対して、化学療法が著効して根治切除が可能となった場合とは区別する必要がある。後者の化学療法を pseudo NAC, あるいは、化学療法後に手術可能となって行われる手術を、逆に adjuvant surgery と呼ぶこともある¹⁾。胃がんに対する術前化学療法のメリットとしては、化学療法のコンプライアンスが高いこと、腫瘍の縮小により、切除が容易となること、切除範囲外に存在する可能性のある微小転移に対し、早期に治療を開始できること、などがある。胃切除後には消化吸収機能の低下により、飲水を含む経口摂取が不良となり、化学療法の有害事象が強く出現し、これに伴って化学療法のコンプライアンスが低下する傾向があるのに対し、術前治療ではこのような可能性が低い。また、高度リンパ節転移や他臓器浸潤を伴う胃がんの場合には、化学療法の奏効により、切除が容易となり、術後の合併症発生率の軽減も期待される。微小転移に対して早期に治療を開始した方が抗腫瘍効果が高いことは、補助療法そのものの理

論的根拠となっているが、胃がんの手術においては、術前、術後あわせて最低でも1か月以上は化学療法が行えないことから、術後の補助療法と比較し、術前化学療法では、最も早期に化学療法を開始することができる。

術前化学療法に必要なとされる条件

術前化学療法のレジメンに求められる条件としては、対象となるがん腫に対して十分な抗腫瘍効果を持つことと、化学療法後の比較的短期間で安全に手術ができることがある。化学療法により、腫瘍の縮小が得られ、手術が容易となったり、手術の合併症頻度が下がったりする可能性もあるが、その一方で、胃がんの根治に対しては最もインパクトが強いと考えられる手術治療の開始が遅れることから、その間に腫瘍が進行し、根治切除ができなくなる可能性も危惧される。その意味では奏効割合が高いことももちろんではあるが、progressive disease (PD) 率が低いことも重要であろう。また、胃がんの手術においては、消化管の再建は必須であり、縫合不全の可能性はかなり低いものの、無視はできない。さらに、胃がんの手術において郭清すべきリンパ節が脾臓周囲にあり、リンパ節郭清によってある程度の頻度で脾液漏が発生する。これらの手術合併症は時として致命的となるため、骨髄、肝、腎などの機能を著しく障害する術前化療レジメンは避けなければならない。

* Clinical trial of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer.

** Seiji ITO, M.D.: 愛知県がんセンター中央病院消化器外科部(〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1); Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya 464-8681, JAPAN

表 1 本邦における胃がんに対する主な術前化学療法の臨床試験

研究組織	対象	Regime	Phase	Primary endpoint	n
JCOG ⁴⁾	Bulky N2, N3	CPT-11/CDDP	p2	3年生存割合	55
JCOG ³⁾	4型	S-1	p2	2年生存割合	55
国立がん東 ⁸⁾	scirrhous gastric cancer	FAMTX	p2	2年生存割合	20
OGSG	局所進行胃がん	S-1/CDDP	p2	実行可能性, 有効性	30
JCOG ⁷⁾	大型3型/4型	S-1/CDDP	p2	治療完遂割合	50
JACCRO	cT3-4, N0-3, M0	S-1/CDDP	p2	有害事象, 手術合併症	50
福島医大 ²⁾	T3-4, N0-3, M0	S-1/CPT-11	p2	有効性	39
JCOG ⁶⁾	Bulky N2, N3	S-1/CDDP	p2	根治切除割合	50
胃癌TC療法研究会	Stage 3/4, Stage 2の食道浸潤/大型3型/4型	PTX/CDDP	p2	病理学的奏効割合	50
OGSG	4型	S-1/PTX	p2	治療完遂率	30
九州大学	cStage III-IV	S-1/DOC	p2	組織学的効果	45
金沢大学 ⁵⁾	高度進行胃がん	DOC/CDDP/S-1	p1	安全性	24

JCOG : Japan Clinical Oncology Group, OGSG : Osaka Gastrointestinal cancer chemotherapy Study Group, JACCRO : Japanese Cancer Clinical Research Organization, CPT-11 : irinotecan, CDDP : cisplatin, PTX : paclitaxel, DOC : docetaxel, FAMTX : 5-fluorouracil + adriamycin + methotrexate

本邦における術前化学療法のエビデンス

本邦における術前化学療法の臨床試験は、これまで、外科的切除のみでは予後が不良な高度進行胃がんを中心として、主に第II相試験によって行われてきている。化学療法のレジメンとしては、過去にはFAMTX(5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate)なども試されたが、最近ではS-1併用療法がその中心となっている(表1)^{2)~8)}。

術前化学療法の臨床試験には、進行したstage全体を対象とした試験もあるが、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では、術前化学療法を、手術先行では治療切除が困難なことが多い高度リンパ節転移症例と、治療切除は可能であっても、術後に腹膜再発のリスクがかなり高い大型3型/4型胃がんとに分け、それぞれ異なる戦略で治療開発を行っている。

高度リンパ節転移を伴う胃がん症例に対しては、手術単独ではきわめて予後が不良のため、何らかの術前補助化学療法が行われるべきであること、また、比較的稀な疾患であり、多数の症例集積を要するランダム化比較試験を行うことが困難であることから、JCOG0001, JCOG0405の2つの第II相試験を通じて治療開発を行ってきた。JCOG0001は2群の所属リンパ節に高度の転移を認めるBulky N2と大動脈周囲リンパ節に転移を認める高度リンパ節転移症例を対象とした、術前irinotecan(CPT-11)/cisplatin(CDDP)併

用療法+D3郭清を伴う外科切除の第II相試験である⁴⁾。3年生存割合と治療関連死割合をprimary endpointとし、60例の登録を目指したが、術前化学療法中に2例、手術後に1例の治療関連死が発生し、55例を登録したところで、あらかじめプロトコルに規定された治療関連死の閾値を上回り、試験が中止された。一方で、その後のフォローアップ・生存解析の結果は、median survival time(MST) 14.6M, 3年生存割合27%(95% C.I. 15.2-38.8%)と、当初プロトコル上設定した3年生存割合の閾値(15%)を上回っており、注意深い有害事象の管理と適切な症例選択を要するものの、高度リンパ節転移を伴う胃がん症例に対して、推奨し得る治療であると結論された。本試験における術前化学療法中の治療関連死2例は、術前化学療法1コース目から高度の骨髄抑制をきたしており、CPT-11により高度な有害事象を生じるとされる遺伝子多型⁹⁾の存在も示唆される。今後このレジメンを採用する場合には治療前の遺伝子検索が推奨される。

JCOG0405は、JCOG0001の結果を受け、その後継プロトコルとして開発が進められた、術前S-1/CDDP併用療法+D3郭清を伴う外科切除の第II相試験である⁶⁾。JCOG胃がん外科グループでは、S-1/CDDP療法のリンパ節に対する高い奏効割合(76%)、低いPD割合(5%未満)、後述するJCOG0210で示された術前化学療法としてのfeasibilityなどから、本併用療法がS-1単剤との比較

cisplatin, epirubicinの併用療法にbevacizumabを追加する第III相試験も行われている。本邦においても、主に切除不能・再発胃癌を対象として、S-1/CDDPにdocetaxelを加えたDCS療法の第I相、第II相試験がいくつか報告⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾されており、今後、DCS療法を術前補助化学療法として開発を進めていく方向にある。また、最近ではpositron emission tomography (PET) 検査や血清中のbiomarkerの変化により、術前化学療法の効果予測を試みる臨床試験も行われており、今後の展開が期待される。

おわりに

MAGIC trialの結果、欧州における胃癌に対する標準治療は周術期化学療法となったが、その一方で、わが国では、従来から進行胃癌症例に対してはD2郭清を伴う胃切除術が行われており、また、2007年に報告されたAdjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC)²⁸⁾の結果、stage II/IIIの進行胃癌症例に対してはS-1による術後補助化学療法が標準治療となっている。このような正確な術前stagingと根治性の高い手術、術後補助化学療法を組み合わせた治療戦略に対して、術前化学療法が生存成績を向上させるかどうか、というclinical questionに対しては、大規模な第III相試験を通してしか答えが得られないことを銘記すべきであろう。

文 献

- 1) 藤井雅志, 東風 貢, 高山忠利. 胃癌における Neoadjuvant Chemotherapy. 癌と化学療法 2007 ; 34 : 1549-52.
- 2) Terashima M, Saze Z, Hosotani R, et al. Results of a phase II multicenter study of neoadjuvant S-1 and irinotecan in patients with locally advanced gastric cancer (abstr #82). ASCO-GI, 2010 Jan 22-24 ; Orlando, Florida, USA.
- 3) Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). Gastric Cancer 2009 ; 12 : 37-42.
- 4) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. Br J Surg 2009 ; 96 : 1015-22.
- 5) Fushida S, Fujimura T, Oyama K, et al. Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. Anticancer Drugs 2009 ; 20 : 752-6.
- 6) Kawashima Y, Sasako M, Tsuburaya A, et al. Phase II study of preoperative neoadjuvant chemotherapy (CX) with S-1 plus cisplatin for gastric cancer (GC) with bulky and/or para-aortic lymph node metastases : A Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0405) (abstr #118). ASCO-GI, 2008 Jan 25-27 ; Orlando, Florida, USA.
- 7) Iwasaki Y, Sasako M, Sano T, et al. Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0210) (abstr #72). ASCO-GI, 2006 Jan 26-28 ; San Francisco, California, USA.
- 8) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, et al. Phase II study of sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin as a neoadjuvant chemotherapy for scirrhous gastric cancer. Gastric Cancer 2001 ; 4 : 192-7.
- 9) Ando Y, Saka H, Asai G, et al. UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. Ann Oncol 1998 ; 9 : 845-7.
- 10) Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, et al. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. Cancer 1991 ; 68 : 1501-6.
- 11) Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer : a University of Southern California pilot program. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1933-42.
- 12) Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993 ; 85 : 1839-44.
- 13) Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma :

- feasibility, response and outcome after complete resection. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 1248-52.
- 14) Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer : a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1818-28.
 - 15) 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* 2001 ; 91 : 918-27.
 - 16) Ott K, Sendler A, Becker K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer : a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 2003 ; 6 : 159-67.
 - 17) Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer : long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 : 643-9.
 - 18) Newman E, Potmesil M, Ryan T, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and adjuvant intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma : a phase II study. *Semin Oncol* 2005 ; 32(6 Suppl 9) : S97-100.
 - 19) Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005 ; 89 : 227-36 ; discussion 237-8.
 - 20) Brenner B, Shah MA, Karpeh MS, et al. A phase II trial of neoadjuvant cisplatin-fluorouracil followed by postoperative intraperitoneal floxuridine-leucovorin in patients with locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 1404-11.
 - 21) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11-20.
 - 22) Starling N, Okines A, Cunningham D, et al. A phase II trial of preoperative chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine for patients with localised gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 1725-30.
 - 23) Schuhmacher C, Schlag P, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia : Randomized EORTC phase III trial #40954. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 Suppl : abstr 4510.
 - 24) Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. 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 : 3953-8.
 - 25) Kurokawa Y, Sasako M, Ando N, et al. Validity of response criteria in neoadjuvant chemotherapy against gastric and esophageal cancer : Correlative analyses of multicenter JCOG trials (abstr #11). ASCO-GI, 2009 Jan 15-17 ; San Francisco, California, USA.
 - 26) Sato Y, Takayama T, Sagawa T, et al. Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 Suppl : abstr 4537.
 - 27) Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, et al. Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer : (KDOG 0601). *J Clin Oncol* 2009 ; 27 Suppl : abstr 4555.
 - 28) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1810-20.