

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、それを含めた化学療法によ

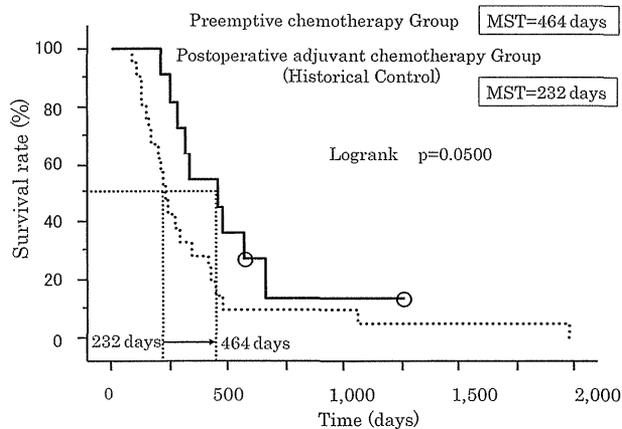


Fig. 1 Comparison of survival with peritoneal metastasis (P1+CY1) of gastric cancer between preemptive chemotherapy group and postoperative adjuvant chemotherapy group

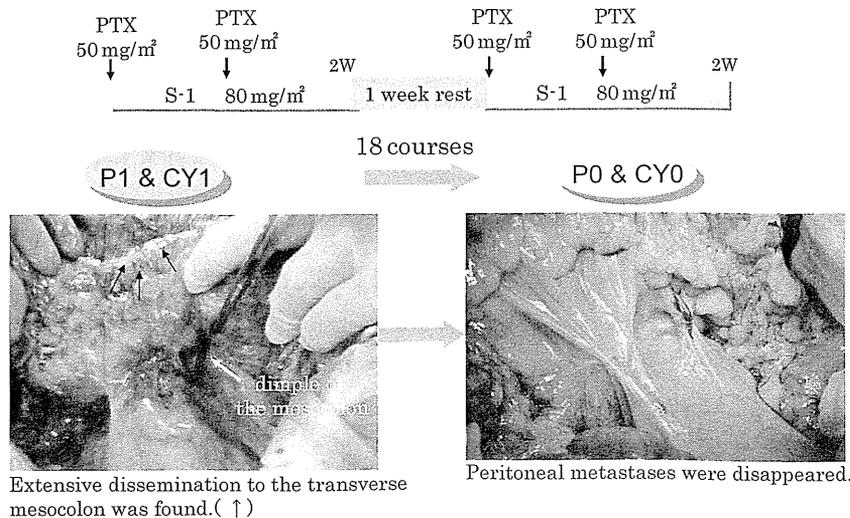


Fig. 2 Clinical course of case 1 (64 y.o. male)

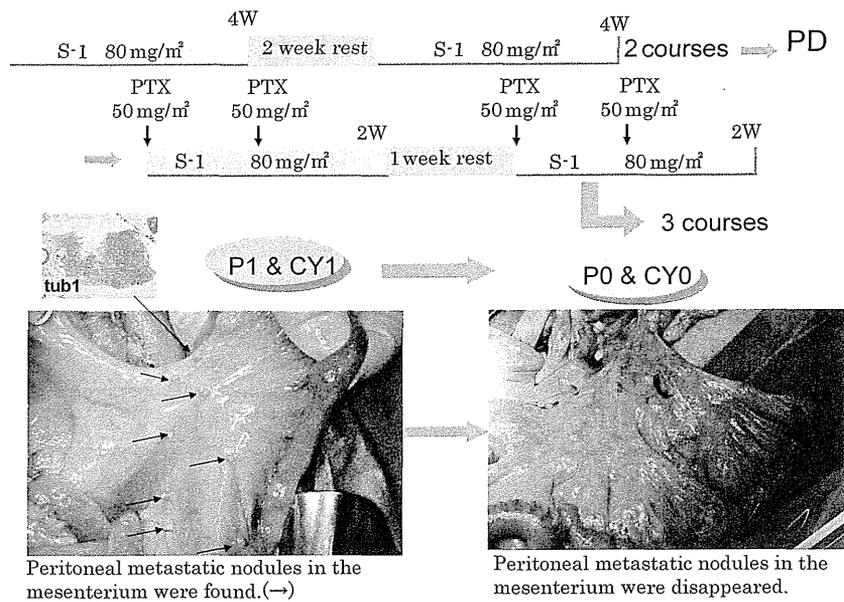


Fig. 3 Clinical course of case 2 (75 y.o. female)

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 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と比較し 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

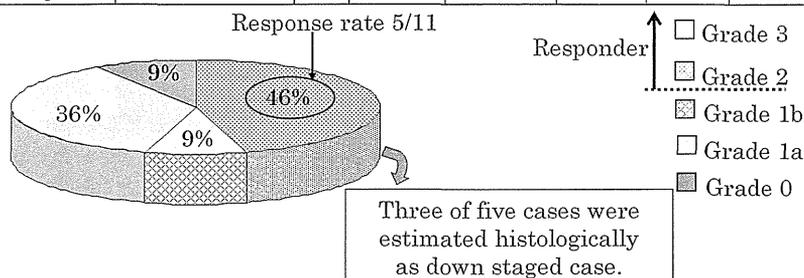


Fig. 1 Cases of neoadjuvant chemotherapy using S-1 and CDDP against type 4/ large type 3 advanced gastric cancer

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8cm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) を中心に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

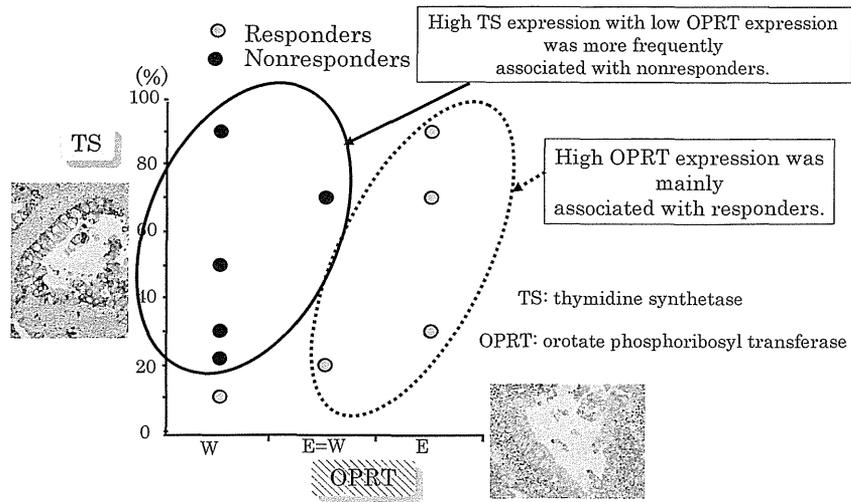


Fig. 2 Molecular biological profiles of NAC responders and nonresponders: TS and OPRT expressions

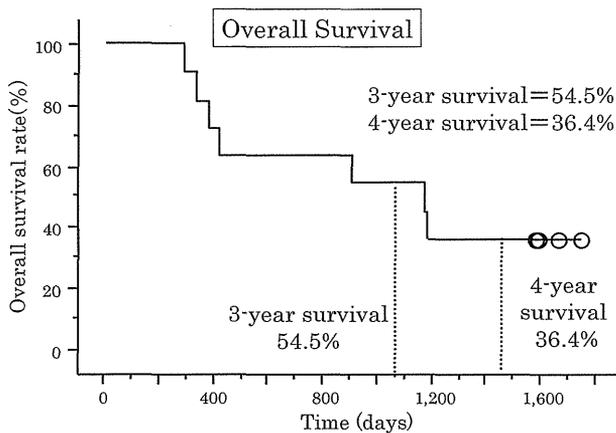


Fig. 3 Overall survival in the cases of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer

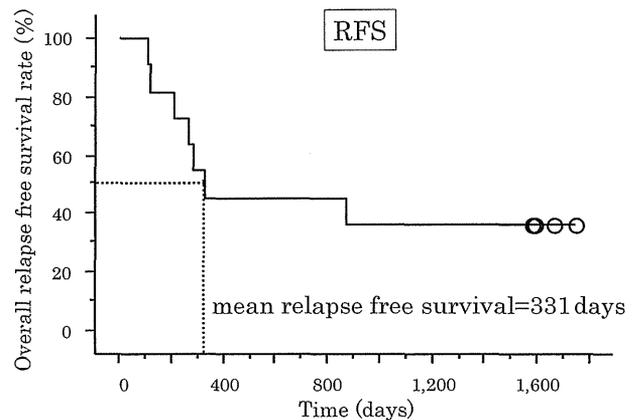


Fig. 4 Relapse free survival in the cases of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer

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

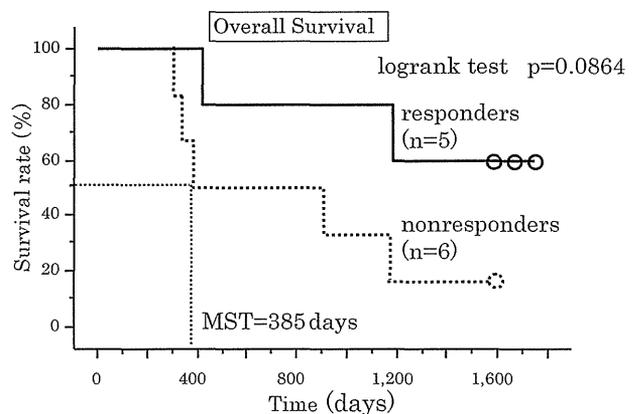


Fig. 5 Histopathological assessment for the efficacy of and prognosis with NAC for advanced gastric cancer (Comparison of overall survival between responders and nonresponders)

(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

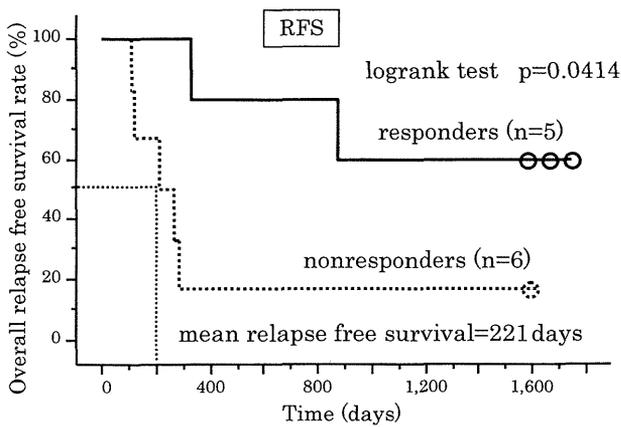


Fig. 6 Histopathological assessment for the efficacy and prognosis with NAC for advanced gastric cancer (Comparison of relapse free survival between responders and nonresponders)

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) に準じて行ってきた。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事が示唆された。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, 太田恵一朗・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Type III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。

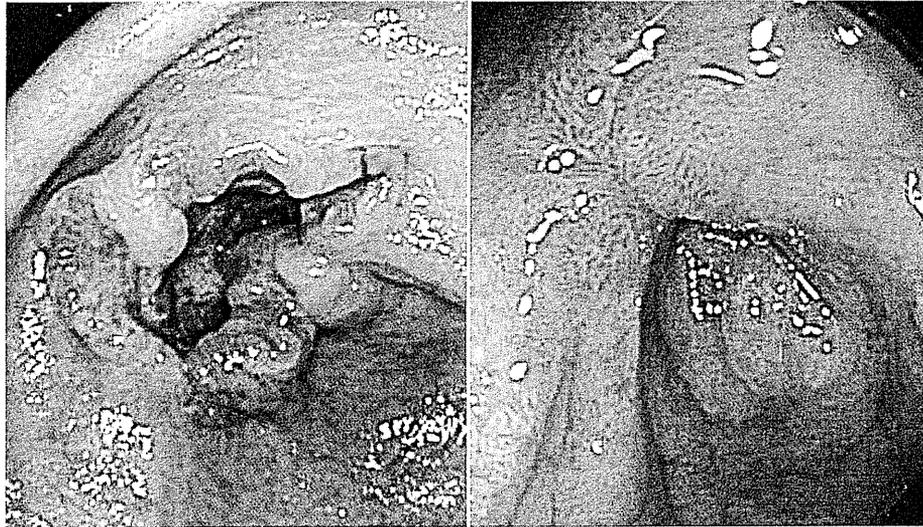
造影CT検査: 前庭部から十二指腸球部にかけてびまん性の胃壁の造影効果を認め, 臍臓に広く接し脂肪層も消失しており浸潤が疑われた。またNo.3, 4, 6, 11pに転移と思われる著明なリンパ節腫脹を認めたが, 肝転移・肺転移および腹膜播種は認めなかった(図2a)。

初回手術所見: 以上の検査所見を総合してcT4, (SI), N2, H0, P0, M0でcStage IV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吻合付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

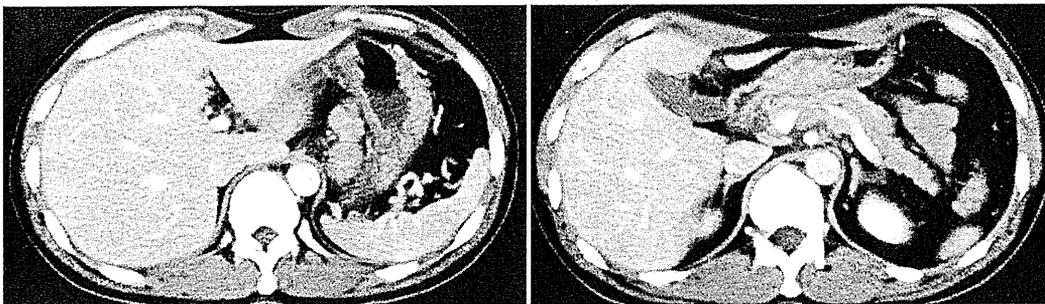
\*\* S. Watanabe, M. Ninomiya (副院長), M. Nishizaki (部長), H. Matsukawa (部長), S. Shiozaki (部長), S. Ohno (部長): 広島市立広島市民病院外科 (〒730-8518 広島市中区基町7-33).



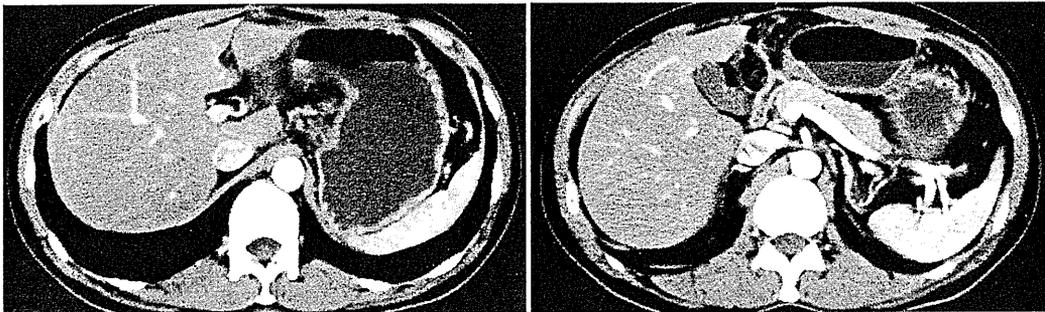
a. 化学療法前. 前庭部から十二指腸球部に全周性の Type III 型病変である.

b. 化学療法後. 胃前庭部小彎側は潰瘍瘢痕となり, 幽門と引き摺ら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

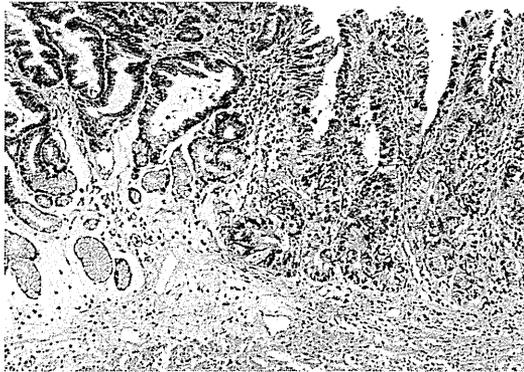


図3. 病理組織像 (HE 染色, 200倍)

乳頭腺管状を呈する生存した高分化を主体とする腺癌をごく小範囲に認め、癌細胞は粘膜内に限局している。また、リンパ節は化学療法の効果により腫瘍細胞が消失したと考えられる泡沫細胞の集簇・線維化を認める。

化学療法所見：術後8日目よりS-1とCDDP併用による化学療法を開始した。レジメンはday 1～21にS-1 120mg/body, day8にCDDP 100mg/bodyを投与する5週1コースとした。本化学療法を計6コース施行したがNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3.0のGrade 3以上の重篤な有害事象は認めなかった。また、胃空腸吻合術が奏効し経口摂食は良好に保たれていた。

画像上の化学療法の効果：化学療法施行後の上部消化管内視鏡検査で、Type IIIの周堤は平低化し、潰瘍部は消失した。胃前庭部小彎側は強い潰瘍痕を形成し、幽門との間で引き攣れて内視鏡の通過は不能であった(図1b)。この部の生検診断ではGroup Iで悪性所見を認めなかった。また、上部消化管造影検査では幽門部の狭窄を認め、わずかに造影剤が流出するのみであったが、周囲の伸展性は改善していた。造影CT検査では、幽門部に全周性の壁肥厚を認めるものの異常濃染像はなく、膵臓との境界も明瞭となり、膵浸潤を疑わせる所見は消失していた。また腫脹リンパ節も著明に縮小し、No.3の15mm大のもの以外は転移を疑わせる所見を認めなかった。Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)で縮小率87.1%でPRと診断した(図2b)。

腫瘍マーカーもCEAは3コース終了後に

3.2ng/mlと正常化し、再手術前には1.6ng/mlまで低下した。また、CA125も1コース終了後に33.9U/mlと正常化し、再手術前には4.6U/mlまで低下した。CA19-9は、初診時から正常範囲内であったが再手術前には6.1U/mlまで低下していた。

再手術時所見：腹腔内に前回のバイパスと手術と術前化学療法の影響と思われる高度の癒着を認めたが、腹水や腹膜播種は認めなかった。また、腫瘍部は癒着狭窄があるものの初回手術時に認めた十二指腸や膵臓への浸潤像はみられず、周囲臓器とは容易に剝離可能であった。幽門側胃切除術D2+No.12b, 12p, 13郭清により根治B手術をなしえた。再建はRoux-en-Yで胆嚢摘出術を併置した。

病理組織所見：切除標本の組織学的検索では、乳頭腺管状を呈する生存した高分化を主体とする腺癌をごく小範囲に認め、癌細胞は粘膜内に限局していた(図3)。また、リンパ節はNo.3の3個、No.8aの2個、No.5の1個に過去癌転移が存在し、化学療法の効果により腫瘍細胞が消失したと考えられる泡沫細胞の集簇・線維化を認めたが、転移は認めずT1, (M), N0, H0, P0, M0, fStage I Aの最終診断であった。

術後経過：術後合併症なく良好に経過し、術後15日目に退院となった。術後補助化学療法は施行しなかったが術後19ヵ月の現在無再発生存中である。

## 考 察

切除不能あるいは根治B切除が可能でも予後が不良と判断される高度進行胃癌に対して、予後向上をめざして術前化学療法が試みられている。進行胃癌に対してS-1/CDDP併用療法が行われており、Ohtsuら<sup>3)</sup>は従来の化学療法に比べ76.0%と非常に高い奏効率を示した。岩瀬<sup>4)</sup>は早期第II相試験で84.6%、CR率は15.4%とさらにより結果を示した。そして、SPRITS trial<sup>1)</sup>の結果を受けて、現在S-1/CDDPは高度進行再発胃癌に対して本邦では第一選択のレジメンとして認識されている。

また、PRやCRの症例では、いずれも1～3コースの比較的早期に著効したという報告が多い<sup>5-7)</sup>。術前化学療法の至適投与コース数や手術適応条件などについてはいまだ十分なエビデンスはない。

術前化学療法では通常化学療法は2コース行うが、本例ではこのレジメンを6コース施行した。初回手術時の所見で周囲臓器への浸潤が著明で根治B手術を施行しようとするれば、術後生活の質(QOL)および以降の化学療法のコンプライアンスが劣る臍頭十二指腸切除術が必要であり、しかもその後の生命予後も劣ると考えられたため手術を逡巡し、化学療法を継続したのが実状である。バイパス手術後の食欲は良好で化学療法の有害事象もなくQOLも良好に保たれていた。しかし、画像で腫瘍の周囲浸潤やリンパ節転移の状況が改善し、腫瘍マーカーも正常化し、何よりも患者本人の再手術への希望が強く根治術に踏み切った。再手術時には、十二指腸および臍浸潤は劇的に改善しており、根治術は容易であった。病理組織学的検査では腫瘍は粘膜内に散在しているのみであった。また、リンパ節には泡沫細胞の集簇・線維化をみており、過去に癌転移巣が存在し化学療法の効果により腫瘍細胞が消失したと考えられた。本レジメンの転移巣の部位別奏効率では、リンパ節が高い傾向にあり、Ohtsuら<sup>3)</sup>は72.2%、藪崎ら<sup>8)</sup>は90.5%のリンパ節転移への奏効率を示している。

有害事象について藪崎ら<sup>8)</sup>は、grade 4以上は血液毒性としては血色素現象の2例のみで、grade 3以上の発現率も血色素減少16.2%、好中球減少8.1%、血小板減少5.4%、白血球減少8.1%といずれも低率であり、重篤な有害事象はなかったと報告している。本例でも6コース施行したが重篤な有害事象なく経過し、安全に施行できた。なお、杉木ら<sup>9)</sup>も本例と同様に術前化学療法著効例に癒痕狭窄をきたした症例を報告している。

術後病理診断でリンパ節転移を認めない粘膜内癌であったため、補助化学療法は施行しなかったが術後19ヵ月が経過した現在無再発生存中である。

## おわりに

幽門狭窄で経口摂取が困難であり、初回手術時に根治手術不能例に対して消化管バイパス手術とS-1/CDDP併用化学療法を施行後に根治A手術をなした。病理組織学的にも癌は粘膜内に散在するのみで、リンパ節転移は認めず、化学療法が著効したと考えられた。S-1/CDDPは高度進行胃癌の術前化学療法としても有用なレジメンと考えられた。

## ◆ ◆ ◆ 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) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al : Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355 : 11-20, 2006
- 3) Ohtsu A, Boku N, Nagashima F et al : Phase II study of S-1 plus cisplatin (CDDP) in patients with advanced gastric cancer. *Proc ASCO* 120 : 165 (abstract), 2001
- 4) 岩瀬弘明 : 進行胃癌に対するS-1/CDDP併用療法. *消化器科* 36 : 384-390, 2003
- 5) 水谷 伸, 大山 司, 打越史洋ほか : S-1/CDDP術前化学療法が著効し根治切除が可能となった腹膜播種陽性胃癌の1例. *癌と化療* 34 : 1853-1856, 2007
- 6) 須田 健, 高木 融, 片柳 創ほか : TS-1/CDDPの術前化学療法により組織学的効果判定Grade3が得られた4型胃癌の1例. *日臨外会誌* 68 : 1142-1147, 2007
- 7) 徳永正則, 大山繁和, 布部創也ほか : 1コースのTS-1/CDDPを用いた術前化学療法で組織学的CRが得られた進行胃癌の1例. *日消外会誌* 40 : 1479-1484, 2007
- 8) 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. *癌と化療* 30 : 1933-1940, 2003
- 9) 杉木孝章, 井上達夫, 梁取絵美子ほか : TS-1/CDDP併用療法にて長期CRを維持し切除にて病巣消失を確認された進行胃癌の1例. *日消外会誌* 39 : 38-43, 2006

\*

\*

\*

# New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points

Takeshi Sano · Takashi Aiko

Published online: 15 May 2011

© The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2011

## 1 Introduction

In 2010, the Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) published new versions of both the Japanese Classification of Gastric Carcinoma (JC) and the Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines (JGL). This was the first integrated revision of the two systems, implementing major structural changes in each. The primary aim of the revision is to provide clinicians and researchers worldwide with a comprehensive and updated guide to the diagnosis and treatment of gastric cancer. English editions of the two systems are now available in this journal [1, 2].

## 2 History of the JC and JGL

The first edition of the JC (named “General Rules for Gastric Cancer Study”) was published in 1962 to standardize the surgical and pathological documentation of gastric cancer. At that time, the International Union Against Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) had not yet established a staging system for gastric cancer. Since then, the JGCA (formerly the Japanese Research Society of Gastric Carcinoma) has

made periodic revisions and expanded the JC into an original comprehensive guide covering all aspects of the diagnostic and therapeutic procedures for the disease, ranging from the handling of resected specimens for pathological investigation to the extent of lymphadenectomy. It has become customary in Japan to record all cases of gastric cancer in hospital databases in accordance with the JC. Three English editions of the JC were published, corresponding to the 10th, 12th, and 13th Japanese editions, in 1981, 1995, and 1998, respectively [3–5].

In 2001, the JGCA launched the first edition of the treatment guidelines apart from the JC [6]. The primary aim of the JGL was to provide general as well as specialized clinicians with knowledge on standard treatments, based on evidence where available, and consensus, so that a patient with gastric cancer could be offered such treatments anywhere in the country. Because novel treatment modalities and novel handling of clinical issues have constantly been proposed in Japan, the JGL proposed two independent lists of stage-specific treatments; a standard list and an investigational list. This concept has been gradually and widely accepted in the clinical scene and has changed the general practice in Japan. A patients’ version of the JGL was also published and has been used to enhance understanding of the treatment of gastric cancer in the general public. The second edition of the JGL was published in 2004, with minor modifications.

## 3 Concept of the integrated revision of the JC and JGL in 2010

The time for revision of the JC and JGL coincided for the first time in 2010. On this occasion, the JGCA committees agreed with the following concepts:

---

For the Japanese Gastric Cancer Association.

The online version of the two main articles referred to this prefatory article can be found under doi:10.1007/s10120-011-0041-5, and doi:10.1007/s10120-011-0042-4.

T. Sano (✉)

The Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan  
e-mail: takeshi.sano@jfc.or.jp

T. Aiko

Kagoshima University, Kagoshima, Japan

- (a) The domains to be dealt with by the JC and the JGL should be clearly separated as follows:
- The JC provides the basic rules to describe the status of a tumor (primary and metastatic tumor, stage grouping, histology, etc.) and the evaluation of treatment outcome (response evaluation, amount of residual disease, etc.), and will not be revised for 10 years.
  - The JGL defines the treatment methods (extent of lymphadenectomy, endoscopic resection, etc.), clarifies the indications for and details of each treatment (algorithm, chemotherapy regimens, etc.), and will be revised every 2–3 years. New important evidence requiring modification of the standard therapy will be announced on the website of the JGCA.
- (b) For the description of tumor status in the JC (T/N/M categories, stage grouping, etc.), definitions identical with those in the UICC/TNM 7th edition [7] are adopted so that the Japanese experience can be expressed using the international terminology.

#### 4 Major points revised in the JC

##### 4.1 From the Japanese traditional T/N/M to the international T/N/M

The significations of the T/N/M categories in the new JC are identical to those in the UICC/TNM 7th edition. The modification of the N category is the largest change not only in this revision but also in the whole history of the JC. Traditionally the lymph node stations in the gastric drainage area were classified into three groups (or four in some editions) depending on the anatomical position of the station in relation to the location of the primary tumor, and these numbers were also used to express the grade of nodal metastasis (N1–3) and the extent of lymphadenectomy (D1–3); e.g., cancer with metastasis to a second group node was designated as N2, and complete dissection of up to the second group nodes was defined as D2. This rule was consistent throughout the history of the JC, though details regarding classification of the nodal groups had been modified in each edition. In the new version of the JC, this nodal grouping has been abandoned, and the N-number solely signifies the grade of nodal metastasis in terms of the number of metastatic lymph nodes as determined in the UICC/TNM 7th edition. Naturally, the extent of lymphadenectomy had to be newly defined independently from the N-category in the new JGL.

Until the current revision of the JC, the JGCA designated hepatic and peritoneal metastases as H1 and P1 and

treated them separately from other distant metastasis (M1). Thus, some cases had been recorded as T3N2M0H1P1. In the new version, the M-category is equivalent to that of the UICC/TNM 7th edition and includes all distant metastasis. The designations of “H” and “P”, however, are clinically useful and thus remain in the new JC as a subclass of the M-category.

##### 4.2 Stage

The same stage grouping as that in the UICC/TNM 7th edition has been adopted in the new JC. It should be noted that survival analyses of a large number of the Japanese and Korean patients contributed to the determination of this UICC/TNM stage grouping [8].

##### 4.3 Definition of the esophagogastric junction (EGJ) area

Although the JC basically complied with the staging system proposed in the UICC/TNM 7th edition, the JGCA Committee firmly denied the new UICC/TNM definition of EGJ tumors. We remain more comfortable to consider adenocarcinomas of the subcardia (Siewert type 3) as gastric cancer and believe that these should be classified and staged using the gastric scheme; not the esophageal scheme as in the UICC/TNM 7th edition. In the new JC, we adopted the definition of the EGJ area proposed by the Japan Esophageal Society [9], i.e., the area extending 2 cm above to 2 cm below the EGJ.

##### 4.4 From “four findings” to “two classifications”

In the 1998 edition of the JC [5], clinical and pathological findings were recorded in 4 separate phases as “clinical (preoperative)”, “surgical”, “pathological”, and “final” findings. In order to comply with the UICC/TNM system, the new JC distinguishes only clinical and pathological classifications.

##### 4.5 Adoption of international criteria of treatment evaluation

The traditional classification “Resection (Curability) A/B/C” has been abandoned and has been replaced by “R0/1/2 (residual disease)”. Staging after neoadjuvant treatment is expressed with the prefix “y”. These changes are in accordance with the UICC/TNM system. For the response evaluation of chemotherapy, the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) version 1.1 has been adopted.

#### 4.6 Modification of the histological diagnosis of gastric biopsy (“Group Classification”)

The “Group Classification” has been widely used to diagnose the specimens obtained by endoscopic biopsy in Japan. The definitions of Groups 2 and 3 have undergone significant modifications.

### 5 Major points revised in the JGL

#### 5.1 Definition of and indications for lymphadenectomy (D)

The terms “D1/D2/D3” were originally defined in the JC and have been widely used worldwide to describe the extent of lymphadenectomy. Most randomized controlled trials (RCTs) of gastric cancer surgery including the Dutch, Medical Research Council (MRC), and Taipei D1/D2 trials [10–12], were conducted using the JC definitions. However, outside these clinical studies, the terms “D1–3” have not always been used with accuracy in the strict sense. It is generally and mistakenly believed outside Japan that the first group nodes are equal to the perigastric nodes and the second group nodes are those along the celiac artery and its branches, and that the dissections of these are designated as D1 and D2, respectively. However, the original definitions of N1–3 and D1–3 are far more complicated [5]: the location of the primary tumor is determined as one of five categories (various combinations of the three equal portions of the stomach), according to which each lymph node station is given a group number (1, 2, 3, or M). For example, the left paracardial lymph nodes (station No. 2) are classified as group 1 nodes for a tumor located in the upper third of the stomach, but as group 3 nodes for a middle or middle/lower tumor, and as group M nodes (distant metastasis) for a tumor confined to the lower third of the stomach.

As this complicated definition of the nodal groups was established based on the results of detailed efficacy analysis of each lymph node station [13], surgeons would have the best chance to cure patients if they strictly obeyed the rule of D2. However, the grouping was too complicated to be accurately understood worldwide and, in the first place, the tumor location may not have been as correctly categorized by surgeons/pathologists as the JGCA intended to.

In the new JGL, the definition of lymphadenectomy has been remarkably simplified: the lymph node stations to be dissected in D1, D1+, and D2 are defined for total and distal gastrectomy regardless of the tumor location. D3 is no longer defined, because the rationale to recommend this super-extended surgery was lost by the negative results of our own RCT [14].

Apart from the two major types of gastrectomy (total and distal), pylorus-preserving gastrectomy and proximal gastrectomy are proposed as options for early gastric cancers, for each of which D1 and D1+ (but not D2) are defined. It should be noted that the lymph nodes along the left gastric artery (No. 7), which used to be classified as N2 for tumors in any location, are now included in the D1 for any type of gastrectomy. Lymph node station No. 14v, on the other hand, has been excluded from the D2 even for distal tumors.

The JGCA recommends that non-early, potentially curable gastric cancers should be treated by D2 lymphadenectomy. D1 or D1+ should be considered as an option for T1 tumors. D1+ can be a substitute for D2 in a poor-risk patient or under circumstances where D2 cannot be safely performed.

The JGCA expects that these simplified definitions of lymphadenectomy will help specialized surgeons worldwide to standardize gastrectomy and to obtain the best surgical results.

#### 5.2 Chemotherapy for metastatic/recurrent gastric cancer

Several RCTs of chemotherapy for metastatic/recurrent gastric cancer were recently concluded in Japan, and for the first time in the history of the JGL, the JGCA made a recommendation of a first-line regimen for metastatic/recurrent gastric cancer; namely, S-1 + cisplatin. S-1 monotherapy was recommended for those in whom the use of cisplatin was not indicated. Although S-1 + cisplatin did not show superiority over 5-fluorouracil (FU) + cisplatin in a global randomized trial conducted outside Japan (FLAGS [15]), it has been regarded as the standard regimen for Japanese patients on the basis of two Japanese RCTs, SPIRITS [16] and JCOG9912 [17]. The JGCA also made a statement that it does not recommend the first-line use of irinotecan + cisplatin and S-1 + irinotecan because these regimens did not show superiority over 5-FU monotherapy and S-1 monotherapy, respectively [17, 18].

#### 5.3 Adjuvant therapy after curative gastrectomy

Adjuvant chemotherapy with S-1 for patients with pathological stage II or III gastric cancer (according to the JC 13th edition) following curative D2 gastrectomy showed significantly better survival (overall and relapse-free) than surgery alone in the ACTS-GC trial [19]. The JGCA made a prompt announcement of this positive result on its website when the trial was concluded, and the recommendation has been highlighted in the new JGL. Because the definitions of stages II and III have been changed in the new JC,

the JGL now shows which stages of the new JC correspond to stages II and III in the previous edition.

Although survival benefits of adjuvant chemoradiation therapy and neoadjuvant chemotherapy have been demonstrated in the United States and Europe, evidence is yet to be established in Japan, and the JGL deals with them as investigational treatments.

## 6 Perspective

With this major revision of the JC, the JGCA now shares the staging system of gastric cancer with the UICC and the AJCC. We expect that the vast Japanese experience regarding this disease can now be recorded and reported in the universal language. At the same time, we expect that our simplified definitions of lymphadenectomy in the revised JGL, together with the documentation system in the JC, will provide surgeons all over the world with a standard for recording their surgery and comparing the results. Although the JGL is based primarily on evidence generated from Japanese trials, the JGCA committee is continually looking for emerging evidence throughout the world to prepare for future revisions.

## References

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4.
3. Kajitani T, Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*. 1981;11:127–45.
4. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English edition. Tokyo: Kanehara; 1995.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 2nd English edition. *Gastric Cancer*. 1998;1: 10–24.
6. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer*. 2002;5:1–5.
7. International Union Against Cancer. In: Sobin LH, Gospodarowicz, MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009.
8. Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, et al. Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer*. 2010;116:5592–8.
9. Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, tenth edition: parts II and III. *Esophagus* 2009;6:71–94.
10. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345:745–8.
11. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Post-operative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet*. 1996;347:995–9.
12. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:309–15.
13. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg*. 1995;82:346–51.
14. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:453–62.
15. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: The FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1547–53.
16. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:215–21.
17. Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009;10:1063–9.
18. Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al. 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;14:72–80.
19. 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.

## General perioperative management of gastric cancer patients at high-volume centers

Hye Seong Ahn · Jeong Hwan Yook · Cho Hyun Park · Young Kyu Park · Wansik Yu · Moon-Soo Lee · Han Sang-Uk · Keun Won Ryu · Tae Sung Sohn · Hyung-Ho Kim · Seung Ho Choi · Sung Hoon Noh · Naoki Hiki · Takeshi Sano · Han-Kwang Yang

Received: 6 April 2010 / Accepted: 31 October 2010 / Published online: 5 March 2011  
© The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2011

### Abstract

**Background** Gastric cancer is very common in Korea and Japan, where many hospitals annually perform high numbers of gastrectomies for gastric cancer. The aim of this study was to compare the general management of gastric cancer in high-volume centers in Korea and Japan.

**Methods** We undertook a survey of the general management of gastric cancer at high-volume centers (over 200 cases/year) and analyzed the answers.

**Results** In six of 14 hospitals surveyed, antimicrobial prophylaxis for elective gastrectomy was administered until postoperative day 3. A Levin tube and an abdominal drain were routinely inserted in seven and ten hospitals, respectively. Laboratory tests, such as complete blood cell

---

H. S. Ahn · H.-K. Yang (✉)  
Department of Surgery and Cancer Research Institute,  
Seoul National University College of Medicine,  
28 Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
e-mail: hkyang@snu.ac.kr

J. H. Yook  
Department of Surgery, Asan Medical Center, Seoul, Korea

C. H. Park  
Department of Surgery, Catholic University Seoul St. Mary Hospital, Seoul, Korea

Y. K. Park  
Department of Surgery, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

W. Yu  
Department of Surgery, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

M.-S. Lee  
Department of Surgery, Soon Chun Hyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

H. Sang-Uk  
Department of Surgery, Ajou University Hospital, Suwon, Korea

K. W. Ryu  
Division of Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

T. S. Sohn  
Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

H.-H. Kim  
Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

S. H. Choi  
Department of Surgery, Yonsei University Kangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

S. H. Noh  
Department of Surgery, Yonsei University Severance Hospital, Seoul, Korea

N. Hiki  
Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

T. Sano  
National Cancer Center, Tokyo, Japan

### Present Address:

T. Sano  
Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

count, liver function test, electrolytes, and blood urea nitrogen/creatinine were performed frequently on postoperative days 1, 2, 3, and 5. Sips of water after open distal gastrectomy were restarted up to postoperative day 3 in twelve hospitals. The surgical pathology was reported up to postoperative day 10 in thirteen hospitals. Twelve hospitals provided a regular patient education program and only one hospital provided an integrated education program which included the participation of a surgeon, an oncologist, a nurse, and a nutritionist.

**Conclusions** The general management of gastric cancer in 14 high-volume centers was not so different among the centers. The general management protocols noted here are expected to provide useful information for perioperative care.

**Keywords** Gastric cancer · General management · High-volume center

**Introduction**

Gastric cancer is the one of the most serious health problems in Korea and Japan [1, 2]. However, the overall survival rates after surgical treatment have been increasing and the rate of postoperative complications has decreased [2, 3]. Probably, these improvements are due to the introduction of more radical surgical techniques ; early detection ; and the improvement of anesthesia, perioperative

care, and nutritional support. In addition, because of the high incidence of gastric cancer, many surgeons in Korea and Japan have accumulated substantial experience in the management of the disease, and have developed general protocols of perioperative management for patients with gastric cancer. However, there are several controversial issues in the general perioperative management of gastric cancer, such as Levin tube decompression, abdominal drain insertion, and antimicrobial prophylaxis. The aims of this study were to compare the general perioperative management of patients with gastric cancer in Korean and Japanese high-volume centers and to contribute to the improvement of surgical outcomes and to the development of site-specific protocols.

**Methods**

A brief questionnaire about the general perioperative management of patients with gastric cancer was sent in 2007, via email, to representative surgeons at Korean and Japanese high-volume centers where more than 200 operations were performed per year. In addition, two leading cancer centers in Japan were invited to participate in the surveillance. The survey form included 12 items, shown as Table 1. Each item was analyzed and compared among the institutions. For descriptive analysis, SPSS version 12.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used.

**Table 1** Form used for the survey of general perioperative management implemented at each high-volume center

Item	Answer
Where is preoperative workup performed?	(1) At outpatient clinic (OPD) (2) after admission
Prophylactic antibiotics	Regimen: Duration:
Analgesics	Regimen: Duration:
Levin tube	(1) Inserted (2) not inserted Duration:
Abdominal drainage tube	(1) Inserted (2) not inserted Duration:
For subtotal and total gastrectomy	
If different, please describe separately	
Postoperative laboratory tests	What items? When?
Main type of fluid infused after surgery	
Schedule for oral intake	
Schedule for discharge	
Time required to receive pathology report (days)	
EMR (electronic medical record)—based critical pathway (CP)	(1) Performed (2) not performed
Regular patient education program	Interval of education: Education time: Lecturer:

(1) If different pathways are applied on a case-by-case basis (i.e., early gastric cancer vs. advanced gastric cancer; subtotal gastrectomy vs. total gastrectomy), please duplicate the relevant question box and fill out the answers separately  
(2) If some items are difficult to assess, leave the corresponding box empty

## Results

The answers from representative surgeons at 14 hospitals were analyzed.

Preoperative workup was performed after admission in 3 hospitals, and most workup was done before admission in 11 hospitals.

In three hospitals (3/14), antimicrobial prophylaxis for elective gastrectomy was administered for 24 h or less; it was administered up to postoperative day 2 in five hospitals and up to postoperative day 3 in six. The most frequently administered antibiotic was a second-generation cephalosporin ( $n = 8$ ), followed by a first-generation cephalosporin ( $n = 4$ ) and a third-generation cephalosporin ( $n = 2$ ). In four hospitals, a cephalosporin and an aminoglycoside were chosen for prophylaxis.

For pain control, patients received patient-controlled anesthesia (PCA) intravenously ( $n = 9$ ) or epidurally ( $n = 5$ ) until postoperative day 2 or 3.

Surgeons at five hospitals (5/14) did not insert a Levin tube preoperatively. However, in seven hospitals (7/14), the tube was inserted preoperatively and removed on postoperative day 1 ( $n = 5$ ) or just after surgery ( $n = 2$ ). Surgeons at another two hospitals (2/14) inserted a tube only in the patients with advanced gastric cancer or obstruction.

Surgeons at two (2/14) hospitals did not insert an abdominal drain, and surgeons at two other hospitals inserted abdominal drains on a case-by-case basis. However, surgeons at ten (10/14) hospitals inserted one or two abdominal drains according to the extent of resection (total or distal gastrectomy) or according to the anastomosis method (Billroth I or Billroth II). Although the time of drain removal varied from postoperative day 2 to postoperative day 6, the most frequent postoperative days of drain removal were postoperative days 3–4 ( $n = 7$ ).

Samples for laboratory tests were taken more than once. Usually the tests included a complete blood cell count, liver function test, electrolytes, blood urea nitrogen/creatinine, C-reactive protein, and chest X-ray. The most frequent time for laboratory tests was postoperative day 1 ( $n = 8$ ) followed by postoperative days 2 ( $n = 6$ ), 5 ( $n = 5$ ), and 3 ( $n = 4$ ).

Five or ten percent dextrose solutions were infused in six hospitals prior to the initiation of oral diet. In four hospitals, patients received peripheral total parenteral nutrition. The status of use of other fluids such as amino acids or lipids could not be compared due to the limited number of answers.

Sips of water after open distal gastrectomy were restarted on postoperative day 3 ( $n = 9$ ) and on postoperative day 2 ( $n = 3$ ). Surgeons at some hospitals answered that the day of oral diet resumption was different according

to the surgical approach (open or laparoscopic) and the extent of resection. In 2 hospitals, patients who underwent total gastrectomy resumed oral diet later than patients who underwent subtotal gastrectomy. And surgeons at three hospitals answered that patients who underwent laparoscopic gastrectomy resumed oral diet earlier than patients who underwent open gastrectomy.

Patients who underwent subtotal gastrectomy were discharged on postoperative day 6 or 7 ( $n = 7$ ), 8 or 9 ( $n = 4$ ), 10 or 11 ( $n = 2$ ), or 5 ( $n = 1$ ). At three hospitals, patients who underwent total gastrectomy were discharged 1–3 days later than patients who underwent subtotal gastrectomy. And surgeons at two hospitals answered that patients who underwent laparoscopy-assisted gastrectomy were discharged 1 or 2 days earlier than patients who underwent open gastrectomy. Patients in two Japanese hospitals seemed to stay longer than patients in Korean hospitals (10.5–11 vs. 6–9 days).

Surgical pathology was reported until postoperative day 10 at thirteen hospitals. In 3 hospitals only 3–5 days after surgery was required to get these reports. Two Japanese hospitals seemed to require more time (up to 28 days) than the Korean hospitals, especially when the tumor metastasis to lymph nodes.

Six hospitals had electronic medical record-based critical pathways and the other hospitals had a printed order set. Twelve hospitals provided a regular patient education program and nine hospitals had a nutritional counseling and support system. Four hospitals had group-educational programs and the other ten hospitals seemed to have only individual programs begun when the patient restarted oral diet or was discharged. Only one hospital provided an integrated education program which included the participation of a surgeon, a medical oncologist, a nurse, and a nutritionist.

## Discussion

The mortality and morbidity after surgery for many cancers other than gastric cancer are known to be influenced by the hospital patient volume [4, 5]. The existence of many high-volume centers for gastric cancer in Korea and Japan may have led to the low morbidity and mortality observed for patients after radical gastrectomy with lymphadenectomy [6, 7].

As for antimicrobial prophylaxis, according to the Centers for Disease Control (CDC) guidelines and references, a first-generation cephalosporin should be administered as antimicrobial prophylaxis in clean-contaminated operations within 30 min of the first surgical incision, with intraoperative supplemental administration every 3–4 h and postoperative administration for 24 h or less [8]. The